FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 3 Juin 1909, à 1 heure

PAR

Eugène BORNAIT-LEGUEULE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DES

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

DU

CANCER DU SEIN TRAITÉ PAR LES RAYON X

Président : M. PRENANT, *professeur*

Juges : MM. DEBOVE, *professeur*
RETTERER, *agrégé*
CASTAIGNE, *agrégé*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1909

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTE DE MÉDECINE

Doyen : M. LANDOUZY.

Professeurs

Anatomie	MM. NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. / DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. / DIEULAFOY. / DEBOVE. / LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. / QUENU. / RECLUS. / SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. / BAR. / Ribemont-Dessaignes.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DÉMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL (Chef des travaux anat).
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

277

A MON PÈRE et A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PRENANT

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÉCLÈRE

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. ROUX ET METCHNIKOFF,
BINOT, BEZANÇON, BORREL, GOMBAULT, MULON, SIREDEY.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MM. CHARPENTIER, SIREDEY ET BÉCLÈRE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR BAR
MM. APERT, BRINDEAU, CASTAIGNE, COURTOIS-SUFFIT,
CUNÉO, DUPRÉ, GAUDY, GOSSET, LAUNAY,
LEJARS, POLGUÈRE, RIST, ROQUES, TALAMON, VEAU.

A MES AMIS ET A MES ANCIENS COLLÈGUES

MADAME BROCHARD
Chevalier de la Légion d'Honneur
MM. BEAUJARD, BELOT, BOUDET, CLUNET, CRESSON, HARET,
GOMAND, JEAUGEAS, HENRI LEMAIRE, MESNEL, TURNER.

INTRODUCTION

Depuis la présentation par Röntgen, en décembre 1895, à la Société Physico-Médicale de Wurtzbourg, du célèbre mémoire dans lequel il démontrait l'existence dans les tubes de Crookes, de radiations jusqu'alors inconnues, invisibles pour l'œil, mais capables d'impressionner les plaques photographiques, ces radiations nouvelles, les Rayons X, furent étudiés, de tous côtés avec le plus passionnant intérêt.

Bientôt, on connut leurs diverses propriétés physiques et chimiques.

Puis, comparant leur action à celle d'autres corps spontanément radio-actifs, on rechercha quels avantages thérapeutiques l'on pouvait en attendre.

Enfin, on voulut aussi connaître leurs propriétés biologiques, et l'on entreprit l'étude des modifications intimes, que ces radiations sont susceptibles de produire sur les tissus animaux, et sur ceux de l'homme en particulier.

En effet, les premiers essais que l'on fit avec les rayons X, d'une façon tout empirique d'ailleurs, amenèrent quelques mécomptes. Opérateurs et opérés furent atteints de prurit, d'érythème, bientôt suivis de dépilation, en tous les points des téguments qui avaient subi l'influence des radiations nouvelles ; des cas plus graves, avec ulcérations et eschares, se produisirent et obligèrent à interrompre brusquement un traitement, pourtant plein de promesses.

Ces premiers accidents, imputables aux rayons de Röntgen, attirèrent l'attention de quelques histologistes, qui furent ainsi les premiers à nous révéler les modifications produites par les nouveaux rayons, dans l'intimité des tissus.

De là, à l'expérimentation, il n'y avait qu'un pas. On rechercha d'abord, quelles altérations pouvait subir le tégument cutané de quelques animaux de laboratoire, et l'on put noter en même temps, de très curieuses réactions sur les organes internes des animaux en expérience.

Enfin, plus récemment, on voulut connaître le mécanisme de la disparition de ces tumeurs cancéreuses superficielles, si favorablement modifiées par les rayons de Röntgen, et ce fut par l'examen de biopsies prélevées à intervalles réglés, au cours d'un traitement radiothérapique, que l'on put soupçonner le mode d'action des radiations nouvelles sur la cellule cancéreuse.

Toutes ces recherches nous parurent extrêmement intéressantes : aussi notre dévoué Maître M. le Dr. Béclère nous engagea-t-il à faire des recherches sur ce sujet, et à entreprendre plus particulièrement l'étude de la régression des tumeurs cancéreuses du sein, journellement traitées dans son service de radiothérapie, par MM. les Dr Belot, Haret et Jeaugeas. Nous sommes heureux de pouvoir lui adresser, ici encore, notre témoignage de respectueuse reconnaissance pour le bienveillant appui et les conseils qu'il nous a constamment donnés, et qui ont si grandement facilité l'élaboration de notre travail, durant nos deux années d'internat passées dans son service.

Mais avant d'apporter dans cette étude, le résultat de nos recherches personnelles sur le Cancer du Sein, il nous semble nécessaire d'exposer rapidement les travaux des histologistes qui nous ont précédés dans cette voie, afin de comprendre et de mieux interpréter quelques-unes des particularités de nos propres observations.

Nous chercherons donc, dans notre Premier et notre Deuxième Chapitre, à exposer très brièvement, les modifications histologiques diverses, que subissent, sous l'influence des rayons X, le Tissu Cutané et les Organes Internes.

L'étude de la régression des cellules cancéreuses irradiées, fera l'objet de notre Troisième Chapitre, et c'est là que nous apporterons notre contribution personnelle à la question qui nous occupe, en décrivant les modifications histologiques que subit le Cancer du Sein ou ses métastases, sous l'influence des rayons X.

Autant qu'il nous sera possible, nous ferons suivre nos examens, de la figuration de coupes, les aptes à convaincre le lecteur du bien fondé de ce travail.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DES

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

DU

CANCER DU SEIN TRAITÉ PAR LES RAYONS X

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES RAYONS X SUR LES TISSUS CUTANÉS

Il y avait à peine quelques années que les rayons de Röntgen venaient d'être découverts, qu'expérimentateurs et malades s'adressèrent aussitôt à la méthode thérapeutique nouvelle, comme à une panacée universelle, avec l'espoir de la voir agir sur tous les organes et de guérir les lésions les plus diverses.

Mais à cette époque, la radiothérapie était encore à ses débuts, les radiations elles-mêmes, mal connues, la technique opératoire défectueuse et empirique. En possession de cette arme dangereuse, parce que mal maniée, il était légitime de prévoir des mécomptes, et de fait, plusieurs accidents furent signalés, à côté de cures thérapeutiques vraiment surprenantes.

C'est précisément sur le tissu cutané que l'on observa les premiers méfaits : érythème, épilation, brûlures, ulcérations de la peau apparurent chez des opérés ; et les opérateurs eux-mêmes, encore inexpérimentés et insuffisamment protégés, contractèrent

des radiodermites souvent fort graves, rebelles à tout traitement, toujours très lentes à guérir.

Kienböck et Oudin furent des premiers à étudier ces lésions, au point de vue macroscopique : un peu plus tard, Brocq publia deux cas d'épithéliomas, survenus chez des radiothérapeutes, et, comme cas extrême, Kienböck rapporta l'observation d'un ulcère torpide de la main, qui avait détruit les tendons et les ligaments articulaires, et ne guérit qu'avec la plus extrême lenteur.

Ces observations suscitèrent un certain nombre de recherches microscopiques : les anatomo-pathologistes se mirent à l'œuvre et cherchèrent à surprendre les modifications intimes, que pouvaient subir les téguments, sous l'influence des rayons X.

Les premiers travaux entrepris sur cette question, semblent du reste concorder, et tous les auteurs qui étudièrent de près l'action modificatrice des radiations nouvelles, furent unanimes à signaler la réaction très manifeste, et peut-être même primitive, du tissu conjonctivo-vasculaire.

Kaposi, qui l'un des premiers, émit quelques idées sur la transformation des tissus, sous l'influence des rayons X, s'exprimait en ces termes, dès 1898, dans la communication qu'il fit à la Société Médicale de Vienne : « les rayons de Röntgen agissent sur la tension vasculaire par vaso-dilatation : la circulation devient ainsi plus active. Mais ils peuvent encore produire de l'infiltration inflammatoire des tissus néoformés, qui subissent ainsi, une altération dans leur composition moléculaire ou une dégénérescence graisseuse, et peuvent être résorbés. »

Weigert, puis Neisser, à propos des radiodermites, arrivent aux mêmes conclusions : « Il s'agit toujours dans tous les processus d'une lésion primitive des vaisseaux, que suit simplement comme réaction, l'inflammation. Ce que nous voyons dans la nécrose due aux rayons X, dépend très probablement de ces légères altérations primitives. »

Gassmann, examinant une ulcération profonde de la peau provoquée par les rayons X, reconnaît l'existence de lésions vasculaires plus avancées. Dans la région profonde du derme, il trouva même des vaisseaux de volume moyen, sur lesquels l'endothélium et la tunique musculaire présentaient déjà une dégénérescence en vacuoles, très nettes.

Les recherches de Lion sont plus complètes et plus précises, parce qu'elles ont porté sur plusieurs fragments de tissu sain, examinés à différents stades de réaction, depuis le simple érythème jusqu'à l'ulcération et l'eschare.

Dans le premier cas, l'auteur ne signale aucune altération vasculaire appréciable ; s'agit-il, au contraire, de tissus ulcérés, on remarque immédiatement, et jusque dans les papilles dermiques, la présence de petits vaisseaux gorgés de sang, augmentés de volume, qui laissent voir leur paroi amincie, en partie vacuolisée. Plus profondément, dans le derme, au milieu de faisceaux conjonctifs peu nets, mal colorés, comme flous et hyalins, des vaisseaux plus volumineux présentent un bourgeonnement endothélial des plus nets. L'endothélium lui-même, ainsi que la couche conjonctive de la paroi vasculaire, est presque partout vacuolisé.

Cet auteur fut également l'un des premiers à signaler les modifications histologiques qui peuvent se produire sur l'épithélium lui-même. Il reconnaît, qu'à la suite d'irradiations intenses et continues, les différentes assises épithéliales sont toujours profondement altérées. La couche cornée apparaît gonflée, le réseau de Malpighi, très réduit, ne laisse plus voir que quelques assises de cellules, pour la plupart vacuolisées. Quant aux assises profondes, elles ne sont pas épargnées, leurs cellules sont gonflées et comme perforées.

Salomon assigne une place plus importante à la prolifération du tissu conjonctif. Il examina un fragment d'ulcère rontgénien consécutif à des irradiations trop intenses, et remarqua, comme

les auteurs précédents, un épaississement considérable des parois vasculaires, qui même en plusieurs points, étaient le siège d'une active diapédèse leucocytaire. De plus, cet auteur signale un fait nouveau : c'est l'apparition, dans les couches superficielles du derme, de fibrilles longues et ténues, peu ondulées, presque toutes parallèles entre elles, facilement colorables par les méthodes de Unna-Taenzer et Weigert, et dont le nombre devient considérable dans la zone sous-épidermique. Sur l'adventice épaissie des vaisseaux on retrouve des fibrilles semblables, qui en cet endroit, sont parallèles aux parois vasculaires.

Nous ferons remarquer, dès maintenant, que dans l'une de nos observations personnelles, (Obs. VII,) nous signalons un aspect absolument identique du tissu conjonctif, dans une région qui avait absorbé une quantité de rayons de Röntgen égale à 10 unités H.

De l'exposé rapide de ces différents examens, qui ont porté sur des lésions purement accidentelles, il résulte que les rayons X sont capables de déterminer sur les téguments sains, des modifications qui affectent à la fois, l'épiderme et le derme : au niveau de l'épiderme, on assiste à la vacuolisation des cellules du corps muqueux de Malpighi ; dans le derme et l'hypoderme, on constate la prolifération du tissu fibrillaire, l'épaisissement et la dégénérescence en vacuoles des parois vasculaires.

Mais ces données, fort intéressantes d'ailleurs, étaient encore trop incomplètes.

Pour observer les lésions à leur stade initial et en suivre pas à pas les progrès, pour connaître l'action des radiations sur les éléments si différents du tissu cutané, il devenait nécessaire de recourir à des recherches expérimentales, conduites avec méthode et précision.

C'est dans cette voie que s'engagèrent Oudin Barthélemy et Darier, en France, et Scholtz, en Allemagne.

Ces auteurs s'adressèrent à des animaux de laboratoire, tels que cobayes et lapins, et aussi à un mammifère de plus grande taille, le jeune porc, parce que la peau de ce dernier, présente la structure la plus voisine de celle de l'homme.

Oudin Barthélemy et Darier exposèrent des cobayes à l'action intense des radiations de Röntgen. En dehors des lésions macroscopiques banales, qui succèdent toujours à une application prolongée de rayons X, les auteurs décrivirent des lésions macroscopiques intéressantes, que nous croyons devoir rapporter en entier, ici même : « Histologiquement, les poils qui tombent sont transformés en poils à bulbe plein, sans atrophie très notable de leur portion bulbaire. La peau alopécique offre des lésions énormes de l'épiderme et des follicules pileux ; le derme et les voies circulatoires ne semblent pas notablement affectés.

L'épaississement de l'épiderme dans toutes ses couches, l'augmentation colossale de l'éléïdine (kérato-hyaline), ainsi que l'atrophie extraordinairement marquée des follicules, peuvent être envisagés comme résultant d'un processus de réaction, contre un irritant d'une intensité peu commune, et pour ainsi dire, sans analogue ; cet irritant paraît exalter la vitalité des éléments épidermiques les moins différenciés, ou tout au moins, différenciés, dans le sens de la protection directe, sans produire aucune nécrose, même partielle, de ses éléments. Les éléments différenciés dans le sens des formations annexielles (glandes, poils, ongles), entrent au contraire en régression et s'atrophient sans qu'on puisse saisir le mécanisme intime de cette atrophie (nécrose, troubles vasculaires, oblitération, etc.).

Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer, que l'aspect nouveau, que prend la structure de la peau du cobaye ainsi irritée, présente une certaine analogie avec celle d'autres régions du tégument de cet animal. C'est ainsi qu'au talon, par exemple, on sait qu'il existe normalement, un épiderme tout aussi épais, avec

une couche granuleuse presque aussi riche en éléïdine, dépourvue de poils et de glandes ; les légères différences qui subsistent, consistent dans la présence de cônes épidermiques, vestiges de follicules, dans l'irrégularité des grains d'éléïdine, et dans la régularité moins grande des papilles. »

Nous nous permettons d'attirer l'attention sur un seul point de ce très remarquable travail : l'épaississement considérable de l'épiderme dans toutes ses couches, signalé par les auteurs, sur la peau du cobaye, est un fait exceptionnel dans les tissus de l'homme. Presque tous les histologistes, comme nous le verrons par la suite, ont noté l'atrophie de l'épiderme humain, et nous-même, avons vu sur plusieurs fragments de tissu longtemps irradié, l'épiderme s'amincir au point d'être réduit à cinq ou six assises cellulaires.

De cet important mémoire, nous rapprocherons avec intention, la communication récente, faite par Dominici et Barcat, au IX^e^ Congrès de Médecine, tenu à Paris, en 1907.

Ces auteurs ont exposé la peau normale, ou modifiée par divers états pathologiques, au rayonnement du radium : les modifications qu'ils signalent du côté du derme, présentent une telle analogie avec celles que produisent les rayons de Röntgen, que nous croyons utile de rapporter ces faits, avant de parler des expériences de Scholtz.

Lorsqu'il s'agit de peau normale :

« 1° La couche papillaire, le derme et une partie de l'hypoderme, sont remplacés par un tissu conjonctif embryonnaire. Celui-ci est formé de longues cellules fusiformes, anastomosées en un vaste réseau syncytial, parcouru par d'énormes capillaires embryonnaires, bourrés de globules rouges et de polynucléaires. Il n'existe ni diapédèse, ni phagocytose, ni aucun autre phénomène d'ordre inflammatoire. La portion sous-épithéliale de la peau acquiert, dans son ensemble, la structure d'un angio-myxome embryonnaire.

2° Une partie des capillaires sanguins de nouvelle formation entre en régression pendant que le reste du tissu conjonctif se transforme en un tissu cicatriciel à type de fibrome. »

Mais les travaux qui restent le plus complets, encore à l'heure actuelle, sur la question des modifications histologiques de la peau normale, soumise à l'influence des rayons de Röntgen, sont les examens de Scholtz.

Dans une première série de recherches, Scholtz désira savoir, si les rayons X limitent leur action à l'endroit où la peau est frappée, ou si cette action s'étend aux zones périphériques et aux plans sous-jacents.

Dans ce but, il fit d'abord plusieurs expériences sur le lapin. « Il réunit l'une contre l'autre, par la face interne, les deux oreilles d'un de ces animaux, et fixa le tout sur le dos. A la suite d'exposition aux rayons X, les poils tombèrent sur les faces externes des deux oreilles et sur la partie correspondante du dos, sans qu'il y ait eu nécrose du cartilage » (Belot).

Cet essai fut repris sur le porc. « L'oreille d'un porc fut rabattue sur son cou et fixée en cet endroit ; pendant plusieurs jours, on fit arriver sur cette partie ainsi préparée une irradiation d'intensité moyenne. Les régions voisines avaient été préservées avec des feuilles de plomb. Dix jours après la dernière séance, la chute des poils commença, elle débuta sur la face extérieure de l'oreille, puis se continua sur la face interne, et enfin gagna la partie correspondante du cou. Puis survinrent, sur la face externe de l'oreille, des phlyctènes, du suintement et même une ulcération de la surface cutanée. A la face interne, et à la partie correspondante du cou, des phénomènes analogues se produisirent ; mais leur apparition eut lieu quelques jours plus tard et leur intensité fut moins considérable. Le cartilage ne fut pas nécrosé et les oreilles reprirent leur forme normale après guérison. »

Aussi Scholtz pose-t-il les conclusions suivantes : « Les rayons de Röntgen agissent surtout sur la peau, tandis que les tissus profonds (muscles, cartilages, os) ne sont que peu influencés et ne se nécrosent que secondairement à la suite de l'inflammation intense et de l'ulcération de la peau.

Les rayons de Röntgen agissent sur la peau, là où ils entrent, mais ils peuvent aussi produire des effets sur la peau, là où ils sortent, après avoir traversé des couches minces de cartilage et de muscle. »

Dans une seconde série de recherches, Scholtz entreprit plus particulièrement l'étude du processus de dégénérescence des tissus cutanés, en s'attachant à noter les diverses réactions d'après leur ordre d'apparition chronologique. Il choisit comme animal d'expérience le porc, parce que sa peau présente la structure la plus voisine de celle de l'homme, et que les rayons X produisent sur elle, des réactions analogues. La distance de l'ampoule, la durée de l'exposition furent toujours minutieusement consignées ; aussi ces examens histologiques pratiqués à intervalles réguliers, et à différents stades de réaction, sont-ils encore pour nous, un guide précieux, dans l'étude des processus de dégénérescence.

Nous citerons presque en entier ses expériences.

« Les pièces excisées ont été durcies, en partie dans l'alcool, en partie fixées dans le formol, le sublimé, le Flemming, et durcies ensuite par l'alcool absolu. Les préparations ont été incluses dans la paraffine et la celloïdine. On s'est servi, comme colorants des noyaux et du protoplasma, de l'hématoxyline-éosine, du bleu polychrome, du bleu de méthylène boriqué et de la safranine. Le tissu conjonctif a été coloré par la méthode de Van Gieson et les différentes méthodes de Unna, pour mettre en évidence la collacine et la collastine; les fibres élastiques ont été colorées par le procédé de Weigert et de Taenzer-Unna; la fibrine par la

méthode de Weigert, et les fibres protoplasmiques par celle de Kromayer.

Première expérience. — Une portion de la peau du dos d'un jeune porc, est exposée, pendant une heure, à 20 centimètres de distance de l'ampoule. Vingt-quatre heures après, la biopsie fut pratiquée.

Examen macroscopique. — La peau ne présentait aucune modification.

Examen microscopique. — Le derme et l'épiderme ne présentent aucune modification nette ; le protoplasma des cellules à piquants est coloré plus fortement qu'à l'état normal, et les contours des cellules ne sont pas tout à fait aussi nets. Les ponts intercellulaires se colorent bien par la méthode de Kromayer.

Deuxième expérience. — Le temps de pose est le même ; l'excision du fragment est faite sept jours après.

Examen macroscopique. — Les poils sont devenus fragiles et commencent à tomber; à part cela, rien de net.

Examen microscopique. — La couche cornée est un peu dissociée, et on trouve çà et là, des cellules à noyaux colorés. La couche granuleuse n'est plus qu'indiquée ; par places, elle a disparu. La couche des cellules à piquants est nettement amincie. Les cellules elles-mêmes sont très modifiées ; elles sont tuméfiées, à contours peu nets, et leur volume est augmenté, même dans la couche en palissade. Le protoplasma se colore fortement, mais d'une façon diffuse, par l'hématoxyline. Le noyau, par contre, n'est le plus souvent que faiblement coloré, et la chromatine est divisée en petits amas et débris. La plupart des noyaux sont tuméfiés, parfois dentelés et vacuolisés. On trouve aussi des vacuoles dans le protoplasma, surtout au voisinage des noyaux.

Presque dans chaque champ microscopique, on voit des cellules dont le noyau est divisé deux ou trois fois, par division directe. Il n'y a pas de figures de karyokinèse, ou du moins il n'y en a que

des débuts. Tous ces phénomènes de dégénérescence augmentent en allant de la couche basale à la couche cornée. Près de la surface, les contours des cellules sont à peine visibles, et leur protoplasma est presque fusionné en une masse homogène : les noyaux ne sont, en partie, qu'indiqués schématiquement. Les follicules pileux subissent des modifications identiques, qui suffisent à expliquer la fragilité et la chute des poils.

Le derme est un peu distendu par de l'œdème : les trabécules du tissu conjonctif sont moins bien dessinés et un peu gonflés. On ne peut noter de modifications dans la façon dont se colore le tissu conjonctif ; la basophilie décrite par Unna n'existe pas, même en employant sa méthode pour la collacine et la collastine. Le réseau des fibres élastiques est conservé.

Les vaisseaux de petit calibre ne présentent aucune altération, tout au plus des phénomènes inflammatoires y sont-ils indiqués.

Les cellules conjonctives présentent quelques modifications légères : elles sont tuméfiées et ont parfois une forme anormale ; leur protoplasma commence à se colorer d'une façon uniforme.

Les cellules des glandes sudoripares suivent le même processus de légère dégénérescence, elles prolifèrent en partie, et tombent dans le canal excréteur de la glande.

Les vaisseaux un peu volumineux présentent des lésions dégénératives analogues de leur tunique moyenne, et surtout de leur tunique interne. Les cellules de la tunique interne sont gonflées ; elles proéminent dans la lumière du vaisseau, prolifèrent manifestement dans certains endroits, se désagrègent et sont sur le point de se mêler au courant sanguin.

Troisième expérience. — Le dos d'un jeune porc est exposé, neuf jours consécutifs, pendant un quart d'heure, à une distance de 15 centimètres. L'excision est faite vingt-quatre heures après la dernière séance.

Examen macroscopique. — Les poils commencent à tomber; la peau est légèrement atrophique et érythémateuse.

Examen microscopique. — Les modifications sont analogues aux précédentes, mais plus accentuées. La réaction inflammatoire commence à se montrer ; autour des vaisseaux du chorion, apparaît une légère infiltration, avec leucocytes et quelques polynucléaires ; on trouve, dans le corps de Malpighi, quelques cellules migratrices. Les petits vaisseaux du corps papillaire semblent un peu dilatés.

Quatrième expérience. — L'oreille d'un porc est irradiée onze jours, à une distance de 15 centimètres, pendant un quart d'heure: six jours après la dernière séance, on excise un petit lambeau du bord de l'oreille.

Examen macroscopique. — Sur les deux faces de l'oreille, les poils sont tombés, la peau est rouge, d'aspect atrophique. Sur la face externe de l'oreille, au milieu, on voit un léger soulèvement phlycténoïde de l'épithélium.

Examen microscopique. — Les processus de dégénérescence sont analogues à ceux des expérience II et III ; ils sont cependant plus avancés. La réaction inflammatoire est vive, avec migration abondante de polynucléaires. Des amas de leucocytes se dirigent vers l'épiderme: quelques-uns pénètrent dans l'intérieur des cellules dégénérées, et on constate qu'ils se comportent comme de véritables phagocytes. Au milieu des globules du pus, on rencontre des mastzellen fortement chargées de granulations.

Au centre de la partie irradiée, la couche cornée est soulevée, et au-dessous, on trouve des amas de leucocytes serrés les uns contre les autres.

Aux endroits plus altérés par les rayons X (surfaces suintantes), la couche cornée fait complètement défaut, et on voit les premières modifications de l'eschare.

Le réseau fibrillaire élastique se colore moins bien, mais est

conservé, les modifications subies par le tissu conjonctif sont analogues à celles de l'expérience III ; le cartilage de l'oreille est peu modifié.

Dans la gaine épithéliale externe des poils, se voient des processus de dégénérescence tout à fait semblables à ceux du corps de Malpighi. Le follicule pileux est ainsi détruit peu à peu, et remplacé par des amas de leucocytes.

Cinquième expérience. — Le dos d'un porc est exposé aux rayons X pendant neuf jours, durant un quart d'heure, à 15 centimètres de distance. L'excision est faite huit jours après la dernière séance.

Examen macroscopique. — La région qui commençait à suinter, quatre jours après la dernière séance, est superficiellement nécrosée et recouverte d'un fin enduit fibrino-purulent. La lésion ressemble, à peu près, à une brûlure du deuxième degré, en cours d'infection, après ablation de la phlyctène.

Examen microscopique. — Les modifications sont les mêmes que précédemment. Le réseau de Malpighi et la couche cornée ont totalement disparu. On voit à leur place, un amas de leucocytes polynucléaires enveloppés d'un fin réticulum. Entre les leucocytes, on aperçoit quelques débris cellulaires et nucléaires. Par place, on peut déceler par la coloration de Weigert un fin réseau de fibrine. Au-dessus de cet amas leucocytaire, se trouve une mince couche composée de globules de pus désagrégés, de débris de noyaux, et d'un grand nombre de bacilles et de cocci, se laissant colorer en violet foncé par le Gram.

L'eschare des radiodermites se trouve donc formée de restes de leucocytes, de débris cellulaires et nucléaires, et de bactéries. Du côté du derme, cette couche de leucocytes est assez nettement limitée en certains points. En d'autres places, elle se confond avec l'infiltration du tissu conjonctif sous-jacent.

Le corps papillaire est relativement bien conservé dans sa configuration, il est toujours facile à reconnaître.

Les fibres conjonctives, au voisinage de l'eschare, sont pour la plupart imbibées de sérosité et très gonflées : par endroits, elles commencent à se dissocier. Le réseau élastique est presque entièrement conservé.

Les cellules du tissu conjonctif sont dégénérées ; leur protoplasma est tuméfié ; il se colore d'une façon diffuse ; le noyau prend mal les colorants ; quelquefois la cellule en possède plusieurs ; ils ont des formes très irrégulières. Les vaisseaux un peu volumineux présentent de la dégénérescence des cellules de leur tunique interne et moyenne : les cellules de la tunique interne prolifèrent, se détachent et produisent ainsi la vacuolisation des parois, décrite par Gassmann et Lion.

Les petits vaisseaux sont très dilatés, remplis de sang, et entourés de leucocytes. Parfois, dans les amas de leucocytes et dans le derme, on trouve des foyers d'hémorrhagies, plus ou moins importants.

Les glandes sudoripares présentent des altérations dégénératives de leurs cellules. Les follicules pileux et les glandes sébacées sont complètement dégénérés et détruits ; à leur place, on trouve des amas leucocytaires, mélangés de débris de noyaux, et des masses fibrillaires ne prenant plus les colorants.

Toutes les dépendances profondes du corps de Malpighi présentent les premières modifications propres à la radiodermite ».

A la suite de ces travaux qui permirent à Scholtz de suivre, pas à pas, les différents stades du processus de dégénérescence, l'auteur nous fait connaître le processus de réparation dans les cas de radiodermites, mais en pratiquant cette fois, ses examens sur la peau humaine. Il s'exprime en ces termes :

« L'infiltration du chorion disparaît, les cellules conjonctives deviennent normales, et le corps papillaire, là où il était détruit, se reforme en couche horizontale, beaucoup plus fin et plus tenu. L'épiderme se régénère d'abord à la périphérie, recouvre le corps

papillaire et envoie des prolongements interpapillaires. La peau est enfin complètement réparée, il ne manque que des follicules pilo-sébacés.

Quoique la réparation paraisse complète, les tissus conservent encore longtemps certains caractères anormaux. Les cellules présentent pendant un certain temps, les modifications constatées au début des radiodermites. Ce fait explique la sensibilité spéciale de la peau rontgénisée aux agents irritants et aux rayons X eux-mêmes. »

A la suite de Scholtz, nombre d'histologistes ont étudié les réactions cutanées dues aux rayons X, et sont arrivés aux mêmes conclusions.

C'est ainsi que Pusey, dans ses examens sur des tissus frappés de radiodermite, signale, comme lésion primitive, l'atteinte des cellules épithéliales, et pense que leur altération précède de beaucoup l'apparition des lésions vasculaires.

Von Bruns, Perthes, Batten sont également de cet avis. L'action élective porte sur les cellules épithéliales ; l'amincissement du corps de Malpighi, la disparition des glandes sudoripares et des follicules pileux, l'aplanissement du derme, par effacement ou disparition totale de ses papilles, sont autant d'altérations épidermiques, qui semblent précéder les lésions plus profondes du derme, caractérisées par l'hypertrophie des faisceaux conjonctifs et des fibres élastiques, et par des altérations vasculaires.

Enfin plus récemment en France, Dalous et Lasserre, étudièrent l'action des rayons X sur l'épiderme normal, dans un cas d'épithélioma de la joue, traité par la radiothérapie : le traitement poursuivi pendant 9 séances, avait fait absorber aux tissus une quantité totale de rayons X égale à environ 35 unités H, et l'examen fut pratiqué le onzième jour après la dernière des 9 séances de radiothérapie.

D'après ces auteurs, il existe bien dans la région dermique, des

modifications du tissu conjonctif caractérisées par l'énorme développement des fibres élastiques, et quelques lésions d'endartérite oblitérante, particulièrement manifestes au voisinage des éléments cancéreux ; mais les lésions prédominantes portent toujours sur l'épithélium, qui subit des modifications d'autant plus profondes qu'on se rapproche davantage de l'assise génératrice.

« Dans son ensemble l'épithélium qui recouvre la tumeur est profondément modifié : l'épiderme est en général aminci, et le derme sous-jacent ne présente pas de papilles. La couche cornée est très peu épaisse et ne comprend que quelques lamelles sans parakératose. La couche de cellules granuleuses, bien que manquant en certains endroits, présente en général une épaisseur assez considérable. Ses cellules se superposent sur un nombre de rangées variant entre trois et six. Les granulations sont fines et extrêmement nombreuses.

Le corps muqueux de Malpighi est formé d'éléments moins nombreux et ne comprend que de une à trois rangées de cellules, plus ou moins serrées les unes contre les autres. Certaines sont fusiformes et se colorent mal, d'autres, les plus voisines de la couche génératrice, peuvent contenir dans leur protoplasma des vacuoles parfois très volumineuses.

Les modifications les plus importantes s'observent au niveau de la couche génératrice. Les éléments sont le plus souvent écartés les uns des autres, séparés par des espaces vides et présentent ainsi l'aspect d'une série de petits supports, véritables colonnettes, au-dessus desquelles s'étagent les différentes couches de l'épiderme. Ces cellules n'ont conservé d'adhérence qu'avec la basale et les couches cellulaires sous-jacentes ; encore ces adhérences ont-elles parfois disparu ; elles se trouvent alors, ou bien isolées dans une cavité, ou bien appendues, tantôt à la basale, et tantôt aux éléments du corps muqueux. Elles ne sont plus disposées perpendiculairement à la basale, mais bien inclinées dans des positions diverses. Leurs

formes sont également des plus irrégulières : le plus souvent elles figurent des massues dont la grosse extrémité s'appuie sur la basale ou sur les cellules malpighiennes. Cette portion renflée contient en général le noyau. Certaines, isolées, sans union avec leurs voisines, sont arrondies; d'autres s'étirent dans le sens de la longueur et deviennent extrêmement minces, presque filamenteuses.

Non seulement les cellules de la couche génératrice sont comme nous venons de le voir, modifiées dans leurs formes et dans leurs rapports entre elles ou avec les éléments anatomiques voisins, mais elles le sont aussi dans leur structure. Certaines, en effet, sont manifestement atrophiées, et leur protoplasma réduit à une mince bande compacte, contient un noyau, petit et pycnotique. D'autres, au contraire, sont démesurément gonflées par une énorme vacuole remplie d'une substance homogène, et le noyau clair à réseau chromatinien délicat, se trouve au centre de cette vacuole. Les karyokinèses sont très rares.

Ces diverses altérations de la couche génératrice rendent très faible l'adhérence de l'épiderme au derme ; aussi par places, sur une étendue plus ou moins grande, voit-on un décollement survenir. Un exsudat homogène vient parfois remplir cette sorte de phlyctène.

Les lésions ne sont pas toujours aussi intenses, la couche génératrice est par places (rarement à la vérité) composée de cellules à peu près normales, sauf qu'elles sont moins hautes et moins régulièrement alignées en palissade. Dans ce cas les cellules du corps muqueux sus-jacentes ont conservé un système de filaments unitifs mieux développé, et ne contiennent pas de vacuoles dans leur protoplasma ».

Ces modifications de l'épiderme normal, signalées par Dalous et Lasserre, sont fréquentes, et lorsque nous aborderons l'étude de nos cas personnels de cancers du sein traités par les rayons X,

nous aurons à plusieurs reprises, l'occasion d'attirer l'attention sur des lésions analogues, rencontrées au cours de quelques-unes de nos observations.

Si maintenant, nous cherchons à résumer et à condenser dans un tableau d'ensemble, les opinions diverses émises par les histologistes qui ont étudié l'action des rayons X sur les tissus cutanés, il semble à première vue, que toutes ces opinions sont loin de concorder entre elles.

Kaposi, Weigert et Neisser, Gassmann et Lion attribuèrent tout d'abord aux lésions vasculaires un rôle prépondérant dans la dégénérescence des tissus. Mais, il est nécessaire de faire remarquer, qu'à ces premières heures de la radiothérapie, ces auteurs firent le plus souvent porter leurs examens sur des tissus profondément altérés, soumis à des irradiations massives ou trop longtemps prolongées : ce n'étaient plus alors que des fragments ulcérés, des tissus mortifiés ou des lambeaux d'eschares totalement dépourvus d'épiderme.

Dès qu'on apprit à mieux manier les rayons X, à bien doser les radiations, les examens plus nombreux et plus précoces devinrent pour la première fois véritablement instructifs. Enfin l'expérimentation avec Oudin Barthélemy et Darier, et surtout avec Scholtz, nous permit d'observer les lésions histologiques à leur stade initial, et d'en suivre pas à pas les progrès, depuis la simple rubéfaction de la peau jusqu'aux lésions ultimes de nécrose cellulaire.

Et c'est grâce à ces derniers travaux, méthodiques et systématiquement conduits, qu'il nous fût possible de connaître les réactions diverses du tissu cutané, sous l'influence des rayons Röntgen.

Depuis lors, nous pouvons affirmer avec tous les histologis que dans la peau normale, c'est toujours la cellule épithéliale épidermique qui réagit la première d'une façon véritablement

élective. « Celle-ci subit, sous l'influence de ces rayons, une dégénérescence lente et progressive, qui s'accompagne généralement de phénomènes inflammatoires réactionnels, avec émigration en masse des leucocytes, qui se chargent de la destruction complète et totale des cellules dégénérées. » Les autres éléments réagissent également, mais à des degrés moindres, comme en témoignent les conclusions du travail de Scholtz.

Et ce sont ces conclusions elles-mêmes que nous désirons reproduire à la fin de notre premier chapitre car elles restent encore à l'heure actuelle, le meilleur résumé de nos connaissances sur le processus histologique de dégénérescence du tissu cutané, sous l'influence des rayons X.

« I. Les rayons de Röntgen influencent surtout les éléments cellulaires de la peau. Ceux-ci sont atteints les premiers et subissent une dégénérescence lente, tandis que les tissus conjonctifs, élastiques, muscles et cartilages ne sont altérés qu'à un faible degré et secondairement, à la suite de la dégénérescence des cellules et des phénomènes inflammatoires de réaction.

II. La dégénérescence atteint, d'abord et surtout, les cellules de l'épiderme, puis à un degré moindre les cellules glandulaires, celles des vaisseaux, des muscles et du tissu conjonctif.

III. Les phénomènes de dégénérescence sont de nature variable et s'étendent aussi bien au noyau, qu'au corps cellulaire.

IV. Dès que la dégénérescence des élements cellulaires a atteint un certain degré, des phénomènes de réaction inflammatoire se produisent. Ils se manifestent par une dilatation des vaisseaux, par l'imbibition séreuse des tissus, par une forte migration de leucocytes qui arrivent à constituer des infiltrats considérables. Si à la suite d'une irradiation très forte, la dégénérescence cellulaire est très prononcée, les leucocytes s'y

dirigent en masse, et aident à la destruction complète du tissu altéré.

V. Les lésions des grands et des petits vaisseaux jouent probablement un grand rôle dans l'évolution de l'ulcère et dans sa réparation extrêmement lente. »

CHAPITRE II

ACTION DES RAYONS X SUR LES ORGANES INTERNES

L'étude des modifications histologiques du tissu cutané, soumis à l'action des rayons X, avait permis, comme nous l'avons exposé au chapitre précédent, de constater la sensibilité toute particulière de certains éléments cellulaires de l'épiderme, vis-à-vis de ces radiations.

D'autres recherches expérimentales, entreprises à la suite des travaux de Scholtz, devaient bientôt nous révéler, qu'il existe dans les organes internes, d'autres groupes cellulaires bien autrement sensibles, capables d'être altérés par ces mêmes radiations, d'une façon véritablement élective et précoce, au travers du tégument cutané, et sans lésions appréciables de ce tégument.

Ces travaux nous apprirent que, parmi les éléments les plus sensibles, nous pouvions actuellement compter les cellules des glandes génitales, testicule ou ovaire, et les cellules blanches des organes hématopoïétiques.

Ce sont ces recherches expérimentales que nous nous proposons maintenant de rappeler, en nous attachant plus particulièrement à l'étude des modifications histologiques ; nous terminerons ce chapitre, par l'exposé de quelques lésions cellulaires moins caractéristiques, qui ont encore été signalées, dans ces dernières années sur quelques autres organes internes de l'économie.

En possession de ces documents divers tirés de l'étude des organes sains irradiés (tissu cutané et organes internes) il nous sera plus facile d'aborder l'étude de quelques tissus pathologiques épithéliomateux, et d'interpréter les réactions de dégénérescence de la cellule cancéreuse, soumise à l'influence de ces mêmes rayons X.

C'est vers la fin de l'année 1903, que Albers-Schönberg, puis Frieben entreprirent leurs recherches expérimentales sur le testicule rontgénisé, et c'est un peu plus tard, en 1905, que Halberstaedter publia le premier travail sur l'ovaire soumis à l'action des radiations de Röntgen.

Testicule. — Albers-Schönberg fit porter ses expériences sur des lapins et cobayes mâles qu'il exposa aux rayons d'une ampoule de Crookes. Après plusieurs séances d'irradiation, de 15 à 25 minutes de durée, les animaux furent accouplés avec des femelles qui n'avaient subi aucun traitement. Bien que les couples aient été gardés en cage pendant un temps allant de 10 jours à 5 mois, aucune femelle ne devint grosse, aucune ne mit bas. Or, aucun des mâles n'avait perdu son appétit génital, et quelques-unes de ces femelles, accouplées auparavant avec des animaux témoins, avaient eu des portées.

Les animaux en expérience furent ensuite sacrifiés, et leur autopsie fit connaître la cause de cette curieuse stérilité. Chez tous, on trouva, en effet, une atrophie des testicules dont le volume avait diminué de moitié ou des deux tiers. Le microscope ne montra plus trace de spermatozoïdes : la plupart des cellules qui tapissent les conduits séminifères avaient disparu : elles étaient remplacées, dans certains endroits seulement, par quelques cellules rétractées, dont le protoplasma était atteint de dégénérescence. Nulle part on ne trouva la moindre trace de spermatogénèse. Les rayons X avaient donc provoqué, chez ces animaux, une dégénérescence de l'épithélium des conduits sémi-

nifères, à laquelle avait succédé une azoospermie complète.

Frieben, Seldin, vérifièrent et complétèrent ces études qui furent définitivement mises au point, en France, par Bergonié et Tribondeau. Nous donnerons le résultat des recherches expérimentales entreprises par ces derniers auteurs, sur le testicule du rat blanc, en nous servant de l'étude histologique résumée et pourtant si complète, qui a été faite à ce sujet, par Ménétrier et Clunet.

« Le nombre et la durée des séances de radiothérapie importent peu : seule, la quantité totale des rayons absorbés est à considérer. Un mois après une irradiation suffisante, le testitule présente des altérations macroscopiques importantes : l'albuginée renferme un liquide transparent citrin ; la glande séparée de l'albuginée par ce liquide, paraît homogène ; mais son poids est diminué de près de moitié et sa consistance est plus ferme.

A l'examen histologique, on constate que le nombre des tubes détruits est d'autant plus considérable que l'irradiation a été plus forte. Dans un même tube, les éléments les plus fragiles sont ceux qui présentent la moindre différenciation et l'activité karyokinétique la plus grande ; les spermatozoïdes mûrs sont absolument réfractaires aux rayons. Dans un tube où les spermatides paraissent peu influencées, les spermatocytes et surtout les spermatogonies sont détruits ; par contre, les noyaux de Sertoli qui paraissent se multiplier par amitose sont en prolifération.

Les images histologiques diffèrent, suivant la durée de la période qui sépare l'examen, de l'irradiation. On assiste d'abord à un processus de destruction dans lequel on peut distinguer trois phases : de latence, de nécrose et de résorption.

Dans les heures qui suivent une irradiation, quelle qu'ait été son intensité, le testicule ne présente pas de modifications appréciables par les méthodes histologiques. Au bout de quelques jours, les spermatogonies, les petits spermatocytes et les sperma-

tides sont atteints de pycnose, leur chromatine se condense en un bloc homogène. Les gros spermatocytes présentent surtout des phénomènes de karyorhexis, le filament chromatique se résout en fines granulations, la membrane nucléaire s'amincit.

Les éléments ainsi altérés disparaissent par un double processus : les uns s'effritent, comme érodés par les liquides intercellulaires, dans lesquels ils finissent par se dissoudre ; les autres sont phagocytés par le syncytium sertolien.

Au processus de destruction fait suite un processus de réparation. Si l'irradiation a été suffisamment intense pour frapper de nécrose tous les éléments du tube considéré, la réparation porte uniquement sur les tissus interstitiels : épaisissement de la membrane propre du tube, du tissu conjonctif intercellulaire, hypertrophie du syncytium, et multiplication des noyaux sertoliens ; on ne trouve plus de trace des cellules de la lignée séminale.

Si l'irradiation a été moindre, les cellules séminales en voie de maturation ne sont pas modifiées, elles évoluent jusqu'au stade spermatozoïdes, et comme telles, gagnent les vésicules séminales ; mais les spermatogonies subissent un arrêt dans leur évolution ; leurs noyaux cessent de se diviser et pendant longtemps, la membrane propre du tube n'est plus recouverte que par une seule catégorie de cellules, des spermatogonies de premier ordre, avec noyau contracté témoignant d'une phase de repos cellulaire.

Après plusieurs semaines, si le testicule n'a pas été irradié de nouveau, les spermatogonies qui ont été inhibées, mais non pas tuées, recommencent à proliférer, et reproduisent un épithélium séminal normal avec sa lignée cellulaire complète. »

Somme toute, les auteurs insistent sur l'action élective des rayons X sur l'épithélium : les rayons, disent-ils, agissent directement sur le tissu épithélial et non par l'intermédiaire des vaisseaux et des nerfs : car si intense, si prolongée que soit l'irradiation du cordon, elle est sans action sur la structure du testicule,

lorsque celui-ci a été protégé par un écran isolant. Ce sont des réactions semblables — lésions épithéliales primitives, réactions vasculaires secondaires — que signalaient déjà tous les histologistes avec Scholtz, dans l'étude des réactions cutanées provoquées par les rayons X.

A la suite de Bergonié et Tribondeau, Villemin, puis Regaud et Blanc entreprirent des travaux sur le même sujet, et ces diverses recherches permirent à leurs auteurs de préciser et d'éclairer certains points de la question, encore restés dans l'ombre. Du travail de Regaud et Blanc, nous retiendrons un fait capital sur lequel il importe d'insister, parce qu'il nous permettra peut-être d'expliquer certaines malformations ou monstruosités cellulaires, que nous avons rencontrées nous-même, sur des éléments cancéreux du sein, après de longues irradiations.

Il s'agit de modifications cellulaires héréditaires, c'est-à-dire de modifications que peuvent transmettre à leur descendance prochaine ou éloignée, certaines cellules de la lignée séminale, longtemps irradiées, alors qu'elles-mêmes ne présentent, leur vie durant, aucune modification microscopique appréciable, et continuent à évoluer normalement.

Tel est le cas observé par les auteurs, « de certaines spermies qui constituent la dernière génération de la lignée spermatique et se transforment en spermatozoïdes. Elles ont pour cellules mères les préspermides, pour cellules grand'mères les spermatocytes, pour cellules arrière-grand'mères les spermatogonies à noyaux croûtelleux. Les spermies, existant au moment de l'irradiation, ne subissent aucune modification apparente. Mais toutes celles (ou presque toutes) qui naîtront après l'irradiation des prespermides irradiées, ou des préspermides filles ou petites filles de cellules irradiées, seront monstrueuses. Ces monstruosités ont donc une origine hérédo-cellulaire. Fait singulier : la monstruosité des spermies saute toujours ou presque toujours une génération,

car les préspermides ne sont presque jamais monstreuses. Les monstruosités sont très variées : deux ou plusieurs noyaux, noyaux géants et nains, déformations consécutives dans la tête des spermatozoïdes, etc. ».

De l'ensemble des travaux entrepris sur le testicule, il résulte que toutes les générations successives de la lignée spermatique sont très sensibles à l'action des rayons X et que la plus sensible de toutes est la génération placée à son origine même.

Ovaire. — Des recherches analogues furent répétées sur les glandes génitales femelles.

Halberstaedter soumit un certain nombre de lapines à l'action des rayons X. Il n'exposait qu'un seul côté de l'abdomen et protégeait convenablement l'autre moitié, avec des lames de plomb. Après un nombre de séances variable, d'une demi-heure chacune, il extirpait les deux ovaires et comparait leur état. En procédant de la sorte, l'auteur put se convaincre, tout d'abord, que l'ovaire est déjà touché sans qu'il y ait eu la moindre réaction cutanée abdominale, et en outre, que les éléments les plus sensibles à l'action des rayons de Röntgen sont incontestablement les follicules ovariens.

En effet, 10 jours après le début des irradiations, ces follicules sont déjà moins nombreux, et au bout de 15 jours environ, ils ont complètement disparu. Par contre chez des animaux qui ont été exposés à l'action des rayons X, à des intervalles assez longs, et chez lesquels les follicules de de Graaf ont disparu, on constate encore la présence de follicules embryonnaires, ce qui permet de supposer qu'ultérieurement, d'autres follicules de de Graaf peuvent encore se réformer. Si au contraire le traitement est plus intense, follicules et ovules primordiaux eux-mêmes sont presque totalement détruits, et ceux, très rares, que l'on peut encore retrouver, accusent un état de dégénérescence très avancé. Le terme ultime de cette dégénérescence est alors la formation de vacuoles

rondes, nettement délimitées, qui paraissent dépourvues de revêtement épithélial. Ces vacuoles présentent en leur milieu une masse homogène qui se colore d'une façon diffuse par l'éosine, et laisse parfois distinguer des restes du noyau.

Ces vacuoles, il est vrai, se retrouvent également dans les ovaires normaux, mais toujours en petit nombre, alors qu'elles deviennent très abondantes sur les ovaires soumis à l'action des rayons X.

Quant aux corps jaunes, Halberstaedter les a retrouvés, même dans les ovaires de femelles soumises à un traitement intensif, sans qu'il fût possible d'y déceler des lésions histologiques susceptibles d'être mises avec certitude sur le compte de ces rayons. Il est fort probable, dans ce dernier cas, que l'auteur s'est trouvé en possession de corps jaunes déjà constitués antérieurement à l'irradiation, car on sait que la destruction des follicules empêche la formation ultérieure des corps jaunes.

Bergonié et Tribondeau ont confirmé ces résultats expérimentaux, en précisant le processus régressif déterminé par les rayons X dans les follicules.

Ils soumirent, après la parotomie, l'un des ovaires de quatre lapines, à des irradiations. La diminution de poids de l'ovaire exposé, par rapport à l'ovaire sain, variait dans ces cas de 32 à 85 0/0.

Au point de vue microscopique, ces auteurs remarquèrent que les premières modifications portent sur le noyau de l'ovule, dont la chromatine se transforme en un bloc : le protoplasma se rétracte ensuite, finalement les cellules épithéliales résorbent probablement l'ovule mort, après quoi elles disparaissent. Dans les follicules en voie d'accroissement et les follicules achevés, le début paraît se faire aussi par le noyau de l'ovule ; ensuite se produisent des modifications du protoplasma ovulaire ; quant aux cellules épithéliales, elles cessent leurs karyokinèses puis

dégénèrent peu à peu, toutefois, après avoir exercé sur l'ovule dégénéré avant elles, une action phagocytaire. La dégénérescence des follicules donne lieu tardivement à la formation de blocs hyalins et de kystes qui finissent par disparaître. Somme toute, la destruction des follicules ovariens par les rayons X est, sans aucun doute, définitive.

La relation de ces différents travaux entrepris sur le testicule et l'ovaire, prouve la sensibilité très grande de ces glandes, vis-à-vis des rayons X.

Quant à la raison d'être, des différences somatiques qui s'observent après l'irradiation, chez le mâle et chez la femelle, elles peuvent peut-être s'expliquer, si l'on admet la théorie de Ancel et Bouin.

On sait que chaque glande génitale, mâle ou femelle, joue à la fois le rôle physiologique de glande à sécrétion externe et de glande à sécrétion interne.

Les rayons X, en détruisant la première, entraînent la disparition de la glande séminale chez le mâle, de la glande sexuelle chez la femelle. Ces faits se traduisent dans les deux sexes par la perte du pouvoir de reproduction.

Mais, alors que la glande à sécrétion interne persiste chez le mâle, cette même glande disparaît chez la femelle, par suite de la destruction des follicules de de Graaf destinés à former ultérieurement les corps jaunes (glande à sécrétion interne).

Il en résulte que les mâles rontgénisés perdent uniquement leur pouvoir fécondant et conservent à la fois leurs caractères sexuels et leur activité génitale ; tandis que les femelles perdent leur fécondité et subissent, en outre, toutes les transformations somatiques qui se manifestent après la castration.

Quelles que soient du reste, les différences somatiques qui s'observent dans l'un et l'autre sexe, les conclusions à tirer de toutes ces recherches sont en concordance parfaite : les cellules

des glandes génitales (testicule ou ovaire) offrent une sensibilité toute spéciale à l'action des rayons X ; elles sont même bien autrement sensibles que les cellules des tissus cutanés, puisque malgré leur siège relativement profond, elles peuvent être atteintes et détruites au travers du tégument cutané, sans qu'on puisse noter de lésions appréciables de ce tégument.

Rate et tissus lymphoïdes. — Des réactions analogues et aussi précoces furent signalées presque en même temps sur les cellules blanches des organes hématopoïétiques.

Heinecke entreprit, en effet, des recherches fort curieuses sur les organes lymphoïdes, en s'inspirant des expériences de Scholtz sur les tissus cutanés.

Ses différentes séries d'expériences portèrent sur des souris, des cobayes, des chiens, et dans tous les cas, les lésions microscopiques primitivement observées portèrent sur les organes lymphoïdes et en particulier sur la rate.

A la suite d'une première série de recherches, sur des souris blanches et des cobayes qu'il avait soumis à l'action des rayons X, Heinecke avait déjà noté la prédominance des lésions sur la rate. Elle était extraordinairement petite, pigmentée et d'une coloration sombre allant jusqu'au brun noir. A l'examen histologique, on trouvait une accumulation de pigment et une raréfaction des éléments cellulaires de la pulpe splénique, et fait plus important, une destruction presque totale des Corpuscules de Malpighi.

Pour préciser l'ordre d'apparition de ces lésions, Heinecke entreprit de nouvelles recherches. Il arriva ainsi, en sacrifiant des souris, des rats, des cobayes ou des chiens, à des moments variables après le début de l'expérience, à constater que la lésion des Corpuscules de Malpighi de la rate est bien la lésion fondamentale et primitive. Cette lésion commence à se produire après quelques heures d'exposition à l'ampoule, atteint son acmé vers la douzième heure, et ne progresse plus après la vingt-quatrième heure.

En effet, deux heures après l'exposition de petits cobayes à l'action des rayons X, on constate déjà des modifications très nettes sur les Corpuscules de Malpighi. Ceux-ci présentent schématiquement deux zones distinctes : une zone périphérique où se trouvent irrégulièrement disséminés des grains de chromatine, débris de noyaux cellulaires. Ces grains, réunis parfois en amas considérables, abondent à la périphérie du follicule, mais il est possible d'en rencontrer, en petit nombre, dans la région centrale. Dans cette zone centrale, les leucocytes ont presque totalement disparu, pour faire place à de larges cellules, à protoplasma abondant et à noyau vésiculeux qui rappellent le type des cellules épithélioïdes.

Vers la quatrième heure, on ne trouve plus de grains de chromatine libres, ils sont phagocytés par d'immenses cellules qui se tiennent principalement dans la zone des cellules à type épithélioïde. Puis ces macrophages disparaissent à leur tour du follicule, si bien que, au bout de vingt-quatre à trente-six heures, on n'en trouve plus aucune trace.

Quant aux lymphocytes, éléments spécifiques du follicule, ils sont pour la plupart détruits, l'étendue de cette destruction dépendant de la durée et de l'intensité de l'exposition aux rayons X.

Ces modifications ne sont d'ailleurs pas définitives, car si l'expérience à été de courte durée, et si l'animal n'a pas été sacrifié d'emblée, on ne trouve plus aucune trace de ces lésions au bout de huit à quinze jours.

Des processus de destruction tout à fait analogues (disparition des éléments spécifiques — lymphocytes — et phagocytose de leurs noyaux) s'observent simultanément dans les autres organes lymphoïdes. Ils sont cependant un peu plus tardifs dans les ganglions lymphatiques et dans les follicules du canal intestinal. Le thymus se comporte au contraire comme la rate. Quant à la moelle

osseuse, elle subit une dégénérescence graisseuse qui commence aussitôt après la disparition des lymphocytes, c'est-à-dire vers la neuvième heure.

La conclusion à tirer de ces travaux est la suivante : l'action des rayons X sur le tissu lymphoïde apparaît d'une façon précoce et se manifeste après une irradiation même peu énergique et de courte durée. Les cellules lymphoïdes réagissent donc plus vite que les cellules de la peau ; d'autre part, elles ne présentent pas ce « temps latent d'action des rayons » si caractéristique pour les cellules cutanées.

Des recherches plus récentes entreprises par Aubertin et Beaujard, puis par Ménétrier et Touraine, à propos de la leucémie lymphoïde et de la leucémie myélogène, ont amené leurs auteurs à des conclusions identiques.

Sang. — Cette action des rayons X sur la cellule lymphatique dérivée du tissu lymphoïde, est encore notée par tous les hématologistes qui se sont expérimentalement occupés de l'action des radiations de Röntgen sur les éléments figurés du sang.

Linser et Helber les premiers, puis Tatarsky, entreprirent un très grand nombre de recherches sur le sang d'animaux (chiens, lapins, rats, souris), soumis à l'action des rayons X. Les recherches de ce dernier auteur en particulier, résumées par Jeaugeas, dans la Presse Médicale, ne font que confirmer les résultats précédemment acquis sur la destruction des lymphocytes.

« En ce qui concerne les leucocytes, Tatarsky a constamment observé une augmentation de leur nombre, apparaissant deux ou trois heures après l'irradiation, chez les animaux soumis pendant peu de temps à l'action des rayons X. Chez ceux dont l'irradiation était continuée sans interruption pendant plus de deux heures, l'hyperleucocytose commençait à la fin de la deuxième heure pour atteindre son maximum au bout de une à deux heures, et descendre ensuite rapidement.

C'est ainsi que dans une de ses expériences, le nombre des leucocytes, qui atteignait le chiffre de 11.100 avant l'irradiation, s'est élevé à 14.000 au début d'une irradiation de deux heures, puis à un maximum de 42.000 au bout de une heure et quart, pour se réduire dans les trois heures suivantes à 4.500 ; il y a donc eu tout d'abord une augmentation de 37.500 globules blancs.

Dans les expériences de Tatarsky, cette hyperleucocytose est due exclusivement à l'accroissement des polynucléaires neutrophiles; les lymphocytes par contre, diminuent généralement d'une façon absolue. Dans un cas par exemple, les polynucléaires représentaient 32 0/0 de globules blancs et les lymphocytes 64 0/0, avant l'irradiation. Après une irradiation de trois heures, les polynucléaires dominent toute la formule du sang et atteignent 79 0/0, alors que les lymphocytes sont tombés à 18 0/0. A cette diminution du nombre des lymphocytes, participent surtout les petits lymphocytes, c'est-à-dire des cellules jeunes.

Les autres formes leucocytaires, leucocytes éosinophiles et mastzellen, présentent aussi des variations irrégulières. Les leucocytes éosinophiles disparaissent tout à fait ou diminuent par une irradiation longtemps poursuivie ; quelquefois la tendance à la diminution ne se traduit que par de petites oscillations.

Les mastzellen diminuent ordinairement après une courte séance, et il arrive parfois qu'elles disparaissent tout à fait de la formule leucocytaire. Par contre une irradiation prolongée détermine une augmentation du nombre de ces cellules, ce qui paraît d'accord avec cette idée que les rayons X accélèrent le développement cytogénétique des cellules, les mastzellen, étant généralement considérées comme les types les plus différenciés de la série leucocytaire. Il semble donc que sous l'action des rayons de Röntgen, les leucocytes tendent à une différenciation plus haute.

L'auteur a aussi constaté après une irradiation prolongée, la

présence de leucocytes avec cinq ou six noyaux, parfois même huit noyaux.

Quant aux hématies, elles n'ont présenté au cours de ces longues recherches que des oscillations à peine sensibles. Dans un cas seulement, l'auteur a observé une augmentation très considérable de leur nombre, après une longue irradiation.

Au point de vue morphologique, il n'a observé que de faibles modifications : disparition de la polychromatophilie dans un cas, poïkilocytose à hématies ponctuées et hématies avec inclusion de nodules chromatiques, dans d'autres.

La teneur du sang en hémoglobine est toujours variable, et si l'auteur a constaté dans quelques cas, sa tendance à diminuer après une irradiation continue, le plus souvent, elle ne subit aucune modification essentielle. »

Nous avons jugé nécessaire d'insister sur ces recherches expérimentales qui ont eu pour objet les tissus lymphoïdes et le sang, afin de faire ressortir l'action véritablement élective et précoce des rayons X sur les lymphocytes, autres cellules jeunes par excellence, qui subissent une destruction presque complète sous l'influence des irradiations, même les plus légères.

Nous ne saurions terminer cette étude de l'action des rayons X sur les organes internes, sans dire encore quelques mots des lésions expérimentales ou accidentelles qui ont été observées par quelques auteurs sur différents organes tels que les reins, le corps thyroïde, le système nerveux et l'œil.

Reins. — Successivement Scholtz et Hoffmann, puis Warthin expérimentèrent sur le rein.

Warthin avait déjà constaté à l'autopsie d'un leucémique, longtemps irradié sur les régions splénique et lombaire, des modifications du parenchyme rénal, et surtout une dégénérescence graisseuse qui portait sur nombre de tubes contournés.

A la suite d'expériences sur des lapins, des cobayes et des rats

soumis à l'action des rayons de Röntgen, irradiés, les uns en totalité, les autres seulement au niveau de l'abdomen, Warthin observa immédiatement après des séances d'une demi-heure à une heure, de légères modifications nucléaires de l'épithélium rénal : douze heures après, les lésions rénales devenaient plus nettes. Quant aux irradiations prolongées pendant cinq heures, elles étaient toujours suivies, dans les dix jours, de paralysie, de coma et de mort, conséquences tardives des lésions nerveuses. Or, dans ces cas, les altérations rénales étaient plus marquées, et caractérisées par la distension des tubuli par des précipités albumineux, par la diminution de volume des cellules rénales, et en plusieurs points, par une nécrose portant électivement sur les épithéliums rénaux.

Aubertin et Beaujard arrivèrent du reste expérimentalement à provoquer des lésions rénales identiques, en irradiant tantôt des lapins, tantôt des cobayes. Sur l'un de ces animaux qui avait reçu la plus forte dose de 10 unités H, pendant dix jours de suite, ils trouvèrent dans quelques tubes contournés, l'épithélium complètement abrasé et réduit à des cellules aplaties qui n'avaient guère que l'épaisseur du noyau ; en d'autres points du même organe, le protoplasma des cellules était tuméfié et granuleux, et les noyaux se coloraient mal.

Corps thyroïde. — Quant aux résultats obtenus par l'irradiation de la glande thyroïde, ils manquent encore de précision, car nous ne possédons pas d'examens histologiques qui puissent nous permettre de suivre les lésions de dégénérescence des cellules thyroïdiennes. Il est néanmoins probable que les follicules thyroïdiens subissent des modifications, si l'on en juge d'après l'observation suivante.

Acchioli rapporte le cas d'une jeune fille qui fut soumise à l'action des rayons X pour une hypertrichose du menton. Dès la douzième séance, apparurent des manifestations rhumatismales ;

en même temps le visage prenait un faciès bouffi, et la malade devenait apathique au physique et au moral. Il s'agissait dans l'espèce, d'un rhumatisme dysthyroïdien qui fut considérablement amélioré dans la suite par le traitement thyroïdien. Cette dernière relation nous permet de soupçonner dans les follicules thyroïdiens, l'existence d'altérations profondes causées par l'action des rayons X.

Système nerveux. — Le système nerveux central, bien protégé chez l'homme par l'épaisseur des os du crâne et des arcs vertébraux, qui absorbent presque la totalité des radiations, est à l'abri des accidents qui ont été observés sur les animaux de laboratoire.

Rodet et Bertin signalèrent, en effet, à l'autopsie de petits animaux longtemps irradiés, quelques lésions nerveuses peu caractéristiques : de la congestion médullaire avec petits foyers hémorrhagiques, de l'épaississement et de l'adhérence des méninges.

Par contre Scholtz, reprenant les mêmes expériences sur des souris et des lapins, vit bien apparaître des phénomènes paralytiques, mais sans pouvoir noter à l'autopsie de lésions histologiques appréciables.

Plus récemment Rudis étudia la question ; il soumit des cobayes et des lapins à l'action quotidienne des rayons X, d'abord pendant dix secondes, puis pendant dix minutes, l'ampoule étant placée à une distance de moins de quinze centimètres. Ce ne fut qu'au bout de trente-cinq à quarante séances, que la résistance des animaux diminua et entraîna rapidement la mort. Mais dans ces cas encore, le microscope ne lui permit pas de déceler de lésions histologiques caractéristiques, c'est tout au plus, si l'auteur put signaler une dégénérescence des cornes postérieures de la moelle, laquelle présentait en plusieurs points, de petits foyers hémorrhagiques.

Somme toute, les cellules du système nerveux central ne pa-

raissent pas être très sensibles à l'action des rayons X. Peut-être faut-il attribuer cette absence de réaction, au rôle protecteur que jouent les tissus cutanés et osseux, qui absorbent à eux seuls, la presque totalité des radiations ; celles-ci ne peuvent alors atteindre le système nerveux, qu'à dose faible, et après avoir au préalable déterminé des ulcérations ou des eschares sur les téguments.

Œil. — Pour juger des altérations primitives du système nerveux, il était donc nécessaire de faire porter les recherches expérimentales, sur l'une de ses dépendances, dépourvue d'organes de protection, et partant, plus accessible à l'action directe des rayons de Röntgen.

Ce sont ces études qu'entreprit Birch-Hirschfeld sur l'organe de la vision. Déjà Chalupecky, par des expériences sur le lapin, avait montré la grande nocivité des rayons X pour toutes les membranes oculaires, rétine comprise, sans préciser les lésions histologiques. L'organe s'était modifié comme s'il avait été brûlé par de l'ammoniaque.

Birch-Hirschfeld reprit ces expériences, sur le même animal, en se plaçant, autant que possible, dans des conditions analogues à celles d'une cure radiothérapique. (OEil à 8-10 centimètres du tube, 12 à 16 unités H, 10 à 15 minutes d'exposition.) Les lésions décrites par l'auteur, et résumées par le Professeur de Lapersonne, semblent porter particulièrement sur la rétine.

« A la suite d'irradiations répétées, on constate chez le lapin, diverses lésions inflammatoires de la cornée et de la membrane uvéale. Mais les lésions les plus intéressantes portaient sur la rétine. Les cellules ganglionnaires étaient profondément altérées : agrandissement de l'espace péricellulaire, vacuoles nombreuses, état poussiéreux de la chromatine, faible visibilité du noyau. Parfois les lésions s'étendaient du côté des cônes et des bâtonnets qui étaient rompus. Traité par le Marchi, le nerf optique présentait des figures de dégénérescence. Un fait important à noter,

c'est qu'il y a une période de latence de douze à quinze jours, avant l'apparition des premiers accidents, comme dans les lésions cutanées consécutives à l'emploi des rayons X.

Dans trois cas, des accidents analogues ont été observés chez l'homme. Une des observations, se rapporte à un malade, traité pendant près de dix mois, pour un épithélioma ulcéré de la région temporale, et dans lequel, malgré la protection par des feuilles de plomb, l'œil présenta une réaction inflammatoire intense. Finalement, cet œil fut énuclé et l'on put constater de l'endartérite et de l'endophlébite des vaisseaux iriens et choroïdiens, ainsi que des lésions profondes de la rétine, surtout dans la région maculaire. Comme chez le lapin, il existait dans diverses parties de la rétine, une dégénérescence vacuolaire des cellules ganglionnaires. »

Ces expériences et ces observations sur l'organe de la vision montrent que les cellules ganglionnaires nerveuses, lorsqu'elles peuvent être soumises à l'action des radiations de Röntgen ne dégénèrent pas suivant un processus qui leur est particulier.

Leurs réactions sont tardives, il est vrai, mais présentent bien des analogies avec les lésions des organes internes qui nous ont fourni le matériel d'étude de ce second chapitre.

De tous ces résultats acquis, qui nous fournissent des termes de comparaison fort instructifs, il se dégage un premier fait capital sur lequel il importe d'insister : certaines cellules normales de l'organisme sain sont beaucoup plus sensibles que d'autres à l'action des rayons X.

L'étude des Tissus Cutanés nous a permis de reconnaître que c'étaient les cellules les plus jeunes de l'épiderme, c'est-à-dire les cellules de l'assise génératrice elles-mêmes, qui étaient plus particulièrement altérées.

L'analyse des travaux entrepris sur différents Organes In-

ternes, nous montre également avec quelle prédilection élective et quelle précocité sont frappées d'autres cellules jeunes : les lymphocytes, dans les organes hématopoiétiques ; les cellules de l'épithélium séminal, dans les glandes génitales mâles et femelles.

L'action des rayons X paraît donc porter plus particulièrement sur toutes les cellules normales, qui ont une existence éphémère et transitoire, sur toutes les cellules qui sont douées d'une activité reproductrice considérable, sur toutes les cellules qui sont en état de rénovation moléculaire constante.

Il nous reste maintenant à savoir, si d'autres cellules pathologiques, les cellules cancéreuses, qui offrent des propriétés biologiques analogues, sont susceptibles de réagir d'une façon identique et d'être électivement touchées, au milieu des éléments du stroma restés intacts.

C'est cette étude que nous nous proposons maintenant de commencer.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES ÉPITHÉLIOMAS SOUMIS A L'ACTION DES RAYONS X

L'exposé rapide que nous venons de faire des modifications histologiques apportées par les rayons X aux Tissus cutanés et à quelques Organes internes de l'économie, nous permet actuellement de mieux saisir les transformations cellulaires, que subissent les Tissus cancéreux soumis aux radiations de l'ampoule de Crookes.

Nous ferons remarquer, dès l'abord, que le nombre des observations relatives aux cancers traités par la radiothérapie est devenu si considérable, qu'il nous est impossible de les passer en revue sans sortir du cadre que nous nous sommes tracé. Du reste, si la réunion de ces observations peut fournir matière à plusieurs volumes, bien peu d'entre elles sont accompagnées d'examens histologiques. Lorsqu'ils ont été faits, c'était d'une façon hâtive, dans la plupart des cas, et plutôt pour se renseigner sur la nature de la tumeur ou pour avoir la certitude de sa disparition, que pour suivre le mécanisme de sa transformation sous l'influence des rayons de Röntgen.

Ces dernières notions, sont d'acquisition récente. Nous ne nous attarderons donc pas, aux examens histologiques entrepris aux premières heures de la radiothérapie. Nous ne ferons que les rappeler très brièvement, nous réservant d'exposer plus longuement

et dans tous leurs détails, les travaux de ces dernières années qui nous permettront de mieux comprendre et saisir certaines particularités de nos observations personnelles.

Ici, pour mieux circonscrire la part importante que nous réservons aux Cancers du Sein, nous ne dirons que quelques mots des cancers expérimentaux et des épithéliomas cutanés, qui ont été, ces derniers surtout, l'objet de recherches très précises de la part des histologistes de l'école française.

I. — Cancers expérimentaux.

C'est Bashford qui s'est le plus occupé de cette intéressante question du processus de régression des tumeurs néoplasiques expérimentales, sous l'influence des diverses radiations. Dans ses nombreuses expériences l'auteur se servit tour à tour du radium, de solutions salines rendues radio-actives, qu'il injectait ensuite dans le tissu néoplasique, et des radiations de Röntgen. Bashford expérimentait sur des souris, auxquelles il transplantait des fragments de tumeur cancéreuse sous la peau de l'abdomen. Il soumettait alors à l'action des diverses radiations, l'animal tout entier, qu'il sacrifiait après un temps variable, afin de pouvoir suivre les réactions produites dans leur ordre d'apparition chronologique.

L'auteur put ainsi se convaincre que, d'une façon générale, « la réaction du tissu conjontif apparaît très rapidement et s'étend au delà même des limites du champ d'exposition. Concurremment au tissu conjonctif, pénètrent des capillaires sanguins, de façon à écarter les alvéoles de la tumeur. Si le centre d'un lobule carcinomateux dégénère, la couronne périphérique de cellules saines est perforée par le tissu conjonctif, et des leucocytes qui déblayent ensuite les débris cellulaires.

Dans le cas particulier où l'examen peut être pratiqué quatre jours après une irradiation, la prolifération conjonctive est en-

core peu marquée, par contre on trouve de petites hémorrhagies non seulement au milieu du stroma conjonctif, mais aussi entre les lobules cancéreux, ou même sur tout le pourtour d'un nodule qui est ainsi largement séparé du stroma. Dans les parties mortifiées, les hémorrhagies sont encore plus abondantes ».

Enfin Bashford, parmi les innombrables tumeurs expérimentales qui furent étudiées histologiquement, constata « qu'à côté d'une prolifération active de la tumeur, peuvent exister des points où se manifeste un arrêt de développement. Or, ce phénomène est toujours accompagné d'hémorrhagies multiples et d'une réaction typique du tissu conjontif. Lorsque la tumeur entière se résorbe, et le fait n'est pas rare, tout le néoplasme est le siège de transformations analogues ».

Hémorrhagies et nécrose subséquente des nodules cancéreux sont donc, d'après l'auteur, les lésions initiales qui permettent ensuite au tissu conjonctif d'intervenir à son tour, et d'aider à la résorption complète de la tumeur. Nous verrons plus loin, que l'opinion de Bashford à propos des tumeurs expérimentales, se rapproche beaucoup des conclusions admises par quelques histologistes, en particulier Exner et Murray.

Il semble cependant à l'heure actuelle, qu'il est nécessaire d'accorder une part beaucoup plus grande à la réaction précoce de la cellule cancéreuse elle-même, fait que les recherches de Bashford n'ont pas suffisamment mis en évidence.

II. — Epithéliomas cutanés.

Les modifications histologiques signalées dans les cas de cancers cutanés, ont été l'objet d'importants travaux, parus surtout dans ces dernières années. L'un des premiers en date est l'observation de Scholtz relative à un épithélioma du nez, qu'il soumit lui-même au traitement radiothérapique. « Sous l'influence des

rayons X, nous dit cet auteur, les cellules cancéreuses dégénèrent et finalement sont détruites absolument comme les cellules normales de l'épithélium. Cependant les processus de dégénérescence, notamment dans les foyers carcinomateux un peu profonds, n'étaient nets qu'à la suite d'irradiations intenses, et les rapports étaient quelquefois difficiles à juger, à cause des processus régressifs normaux. » En ce qui concerne la structure de la cellule cancéreuse elle-même, Scholtz remarqua « qu'il existait de nombreux débuts de mitose, mais nulle part on n'a pu constater le processus normal d'une division karyokinétique. Les cellules étaient remplies de filaments chromatiques distribués irrégulièrement et de grosseur valable ; mais on n'a pu observer de division ; il semblait au contraire qu'il s'agissait de phénomènes de chromatolyse ».

Cette réaction primitive de la cellule cancéreuse est également signalée par Pusey.

Cet auteur rapporta un grand nombre de cas de cancers de la peau, de cancroïdes limités à la lèvre inférieure, et de cancers du sein, soumis avec succès à l'influence des rayons de Röntgen. Le résultat de ses recherches histologiques montre que chronologiquement les premières modifications apparaissent à la périphérie des îlots de cellules cancéreuses, puis le processus destructif envahit, peu à peu, des couches de plus en plus profondes. Les éléments cancéreux dégénèrent au fur et à mesure, mais cette dégénérescence est d'une nature particulière. Habituellement, en effet, dans la nécrobiose, le corps cellulaire conserve plus ou moins parfaitement sa forme. Le noyau s'altère le premier, et les réactifs histo-chimiques déterminent dans la cellule une coloration diffuse générale. Au contraire, sous l'influence des rayons de Röntgen, la cellule et le noyau perdent tout d'abord leur forme, deviennent vagues, puis la chromatine nucléaire se fragmente et diffuse dans le protoplasma, où elle constitue des

blocs sans forme nette, qui ressemblent à ceux que forme la mucine. Quelques vaisseaux sanguins, surtout ceux qui sont en rapport avec le tissu malade, sont le siège d'une endartérite oblitérante active, tandis que les vaisseaux éloignés des boyaux cancéreux restent normaux.

« En résumé, les premières modifications se produisent à la périphérie des îlots carcinomateux. Plus tard le processus s'étend à toute la masse, progressant de la périphérie vers le centre. Les éléments disparaissent alors, en vertu d'une véritable cytolyse qui aboutit bientôt à leur résorption totale. Quant aux vaisseaux de petit volume qui sont en relation étroite avec la tumeur, ils sont toujours atteints d'endartérite.

Les structures épithéliales sont donc les premières modifiées, puis les vaisseaux, et aussi, mais à un degré moindre, les cellules de tous les tissus irradiés. Le fait capital est l'absorption des cellules malades et leur remplacement par un tissu conjonctif sain, avec respect de l'intégrité du stroma sain. »

Perthes communiqua au Congrès de la société allemande de Chirurgie de 1904, une trentaine de cas de cancers traités par les rayons de Röntgen. Parmi ceux-ci, l'auteur signale trois épithéliomas de la lèvre inférieure qui s'accompagnaient de fortes métastases ganglionnaires. Dans ces trois cas, il ne fit irradier la masse primitive qu'une seule fois, en faisant absorber des doses massives, variant de 12 à 16 unités H.

Au point de vue macroscopique, Perthes nota la diminution de l'une des masses, le neuvième jour après l'irradiation, à une époque où la réaction de la peau voisine n'avait pas encore commencé. Au quatorzième jour le cancer était tout à fait aplani.

L'examen histologique avait, dans l'un des cas, confirmé le diagnostic d'épithélioma pavimenteux des plus nets. La biopsie fut pratiquée le dix-septième jour après l'irradiation. Elle permit de constater que les amas cancéreux avaient presque disparu en

certains points, et qu'en d'autres, ils étaient remplacés par des cellules isolées, ou réunies par groupes de deux à trois éléments. A la place des amas cancéreux du début, existaient des blocs protoplasmiques de substance homogène, à contours irréguliers, à noyaux mal colorés, que l'auteur se croit autorisé à considérer comme des résidus de la dégénérescence des cellules néoplasiques. Ces blocs protoplasmiques sont alors dissociés par des leucocytes et des cellules conjonctives qui pénètrent dans la masse, et la fragmentent, si bien qu'en dernier lieu, le carcinome apparaît comme cloisonné par un tissu conjonctif fortement infiltré de petites cellules, et emprisonnant dans ses mailles, tantôt des fragments entiers de néoplasme, tantôt des cellules cancéreuses isolées en voie de dégénérescence. Le processus aboutit finalement à la disparition complète des éléments caractéristiques du cancer.

Perthes s'inquiéta également de la façon dont se comportent les ganglions cancéreux en pareil cas. Avant tout traitement, les ganglions lymphatiques correspondant à la tumeur de la lèvre, étaient indurés et augmentés de volume. Il les traita avec des rayons très pénétrants, sur le trajet desquels était interposée une mince feuille d'étain. Trois semaines après le début des irradiations, on pouvait constater une diminution de volume très manifeste des ganglions sous-maxillaires. L'un d'eux fut même excisé, et l'examen microscopique révéla les mêmes modifications que dans la tumeur principale. Les amas cancéreux avaient fait place à des cellules isolées en petit nombre, fortement entourées de tissu fibro-élastique. Il existait encore, comme dans la tumeur de la lèvre, des blocs homogènes, résidus de la désagrégation néoplasique.

De toutes ces recherches, l'auteur arrive à cette conclusion que les rayons X exercent une influence spécifique sur les cellules épithéliales, et principalement sur les cellules cancéreuses: quant

aux ganglions cancéreux, ils subissent une transformation histologique semblable à celle de la tumeur principale, à la condition toutefois, d'être irradiés par des ampoules à rayons X très pénétrants.

Quelques histologistes ont signalé dans les tumeurs cancéreuses en régression, des formations histologiques un peu spéciales. C'est ainsi que Beck a pu rencontrer dans un épithélioma en voie de résorption sous l'influence des rayons X, la présence de cellules géantes, véritables macrophages, qu'il considère comme un processus de guérison, et semble rattacher à la phagocytose.

Dans un autre cas d'adéno-cancer également traité par les rayons Röntgen, le même auteur signale après un très grand nombre de séances d'irradiation, la dégénérescence colloïde de la tumeur. Il est vrai que dans ce dernier cas, son examen a surtout porté sur les altérations vasculaires : Beck y a constamment noté le rétrécissement de leur lumière et le dépôt de tissu fibrineux réticulé à la périphérie, faits qui le portent à penser que les altérations vasculaires sont autrement importantes que les lésions de nécrose cellulaire.

Telle n'est pas l'opinion d'Ellis qui conclut de ses expériences sur le traitement du cancer que « sous l'influence des rayons X se produit la nécrose du parenchyme et du stroma de la tumeur. Le tissu élastique prolifère, des dépôts fibrineux se forment dans la lumière des vaisseaux, pouvant aller jusqu'à l'oblitération. Les rayons X produisent deux effets indéniables ; endartérite oblitérante et nécrose cellulaire ; effets simultanés, le second ne paraissant pas dépendre du premier. »

Plus récemment Shand a publié un mémoire contenant quatre observations, avec analyses histologiques, de tumeurs cancéreuses traitées par les rayons X. Nous donnons ici même le résumé des trois dernières observations, nous réservant d'étudier la quatrième au chapitre des cancers du sein.

Observation II

Il s'agit d'un lymphangio-épithéliome de l'orbite. La tumeur comprenait le nez, le sinus frontal, et faisait même issue dans la partie la plus interne de l'orbite opposé. On fait subir au malade cinq séances d'irradiation de dix minutes chacune, et l'on ne prélève un fragment de la tumeur, que quelques jours après la cinquième séance.

Examen histologique. — Sur les coupes, on trouve une grande quantité de tissu fibreux qui présente la disposition alvéolaire. Les alvéoles sont remplies d'une ou de plusieurs couches de grandes cellules polymorphes, qui ont subi des altérations diverses : dans quelques-unes d'entre elles, les noyaux se voient bien, alors que le protoplasma est déjà vacuolaire : sur d'autres les contours sont indistincts et le protoplasma disparaît. Quant aux noyaux, ils se fragmentent, et leurs débris se colorent fortement avec les réactifs boriqués.

Dans quelques cellules, le stade de destruction est encore plus avancé ; on ne voit plus qu'une matière homogène sans aucune trace de noyau. Et lorsqu'un nombre suffisant de cellules a subi cette dégénérescence nécrotique, on remarque que plusieurs alvéoles se fusionnent, comme le démontrent les restes des trabécules dégénérés qui abondent à la périphérie.

Du côté des vaisseaux, on note la présence de capillaires néoformés et on voit que les parois des petits vaisseaux se sont épaissies. Dans le tissu élastique peu abondant, quelques mastzellen apparaissent.

Observation III

Il s'agit d'un homme de couleur, atteint d'une large ulcération occupant la région interne du genou droit.

Une biopsie préalable montre qu'il s'agit d'un épithélioma typique à cellules cornées, contenant un nombre considérable de globes épidermiques et de fréquents amas de cellules lymphoïdes.

On institue le traitement radiothérapique qui se prolonge pendant vingt séances de dix minutes, tous les deux jours. L'amélioration est lente, et le malade continuant à éprouver de très vives douleurs, on pratique l'amputation de la jambe. C'est à ce moment que l'auteur fait le second examen histologique.

Examen histologique. — On retrouve les mêmes amas de cellules lymphoïdes déjà vus lors du premier examen histologique. Quelques vaisseaux ont leur lumière oblitérée ; le tissu fibreux qui les entoure est épaissi, la lame élastique interne est fragmentée.

Dans les régions où il existe de nombreux globes épidermiques, ces changements sont à peine visibles, et ces zones occupent du reste la plus grande partie de la coupe. Le tissu élastique est plus abondant que dans l'observation précédente : enfin on note l'existence de nombreux bacilles et cocci dans les coupes traitées par le Gram ou le bleu de Toluïdine.

L'auteur a pratiqué l'examen du nerf poplité interne traité par le Marchi. Il présentait de la dégénérescence graisseuse, de la fragmentation de la myéline, et les vaisseaux qui le parcouraient étaient atteints d'endartérite et même parfois complètement oblitérés.

Observation IV

Homme de trente-deux ans, présentant une large surface ulcérée englobant l'oreille, et s'avançant en avant jusqu'à l'orbite.

Un examen préalable permet de s'assurer qu'il s'agit bien d'un épithélioma. On pratique une nouvelle biopsie après dix séances de radiothérapie, de dix minutes chacune, mais cette fois les modifications histologiques sont à peine sensibles. On note simplement la prolifération du tissu élastique, et dans un très petit nombre de zones, un début de dégénérescence des cellules épithéliales : l'infiltration lymphatique est restée la même ; les vaisseaux ne présentent aucune modification de structure.

Un mois après, la région ulcérée s'est peu modifiée, et un second examen histologique ne révèle rien de nouveau.

En somme, altération primitive de la cellule cancéreuse avec vacuolisation du protoplasma, effacement des contours de la cellule, fragmentation et disparition de son noyau, transformation des amas néoplasiques en blocs protoplasmiques homogènes sans noyaux, telles sont les altérations progressives décrites par Shand du côté de la cellule cancéreuse, qui, d'après cet auteur, réagit d'une façon élective et précoce, sous l'influence des rayons de Röntgen.

En parallèle avec ces observations de Shand, nous devons placer le travail de Pautrier, suivi d'examens histologiques qui ont été faits avec le plus grand soin.

Il s'agissait d'un épithélioma fongueux de la joue, à forme végétante, développé tout en surface, saignant facilement au moindre contact, et qui avait mis sept mois pour atteindre et même dépasser les dimensions d'une pièce de cinq francs. Une

biopsie fut pratiquée avant tout traitement radiothérapique ; l'examen histologique donna les résultats suivants :

« Il s'agit d'un épithélioma lobulé caractéristique. On trouve sur les coupes, de grandes travées épithéliales, tantôt anastomosées plus ou moins irrégulièrement entre elles, tantôt isolées et plongées directement dans un stroma fibreux peu abondant. Les lobes d'épithélioma sont en effet presque au contact les uns des autres sur toutes les coupes. Chacune de ces travées épithéliales se trouve constituée de la façon suivante : elle est limitée par une couche basale formée de cellules polyédriques implantées perpendiculairement à la direction des fibres conjonctives qui les entourent. Leur protoplasma se colore très nettement en rose vif par l'éosine, leur noyau est également parfaitement coloré par l'hématéine. Les moindres détails de leur structure, nucléoles, réseau de chromatine sont extrêmement nets. Sur certains points, cette couche basale tend à être envahie par les polynucléaires qui sont assez nombreux dans le stroma conjonctif, et dont l'abondance s'explique par une légère infection en surface de la tumeur.

Le centre des travées est constitué par des cellules polyédriques, à contours nets, ne présentant nulle part de trace de dégénérescence, possédant toutes un noyau bien colorable. Au centre de certains bourgeons, on trouve des globes épidermiques, c'est-à-dire que les cellules s'aplatissent peu à peu, deviennent allongées, fusiformes, et s'imbriquent comme des feuilles d'oignon. Leur coloration par l'éosine devient d'un rose plus vif et, au centre de la formation, on trouve un amas de substance cornée, sur les bords duquel se rencontrent encore quelques traces de noyaux.

Dans l'intervalle des travées épithéliales, existe un stroma conjonctif assez net, mais peu abondant, assez riche en cellules fixes et en globules blancs, moyennement vascularisé.

Nous commençons le traitement radiothérapique et nous trouvant en face d'une tumeur maligne en voie d'accroissement rapide, nous instituons le traitement de la façon la plus énergique possible : nous fîmes pendant deux jours de suite, une séance au cours de laquelle, la tumeur absorba 5 unités H.

Huit jours après, on notait déjà un léger affaissement de la masse bourgeonnante. Un examen pratiqué à ce moment-là, révéla les lésions suivantes :

Les grandes travées épithéliales sont en voie de disparition. On en retrouve un certain nombre sur les préparations, mais leur aspect a complètement changé. Elles présentent un aspect trouble, diffus et se colorent mal ; les limites cellulaires ne sont presque plus visibles ; le protoplasma forme des masses granuleuses et opaques ; les noyaux ne sont presque plus apparents ; ceux qu'on trouve ont l'aspect de petites masses sombres et homogènes ; certains d'entre eux sont entourés d'une vacuole claire.

Sur d'autres points des coupes, on trouve le squelette en quelque sorte, de globes cornés. La masse cornée centrale est encore un peu apparente ainsi que les cellules en oignon qui l'entourent ; mais au delà, on ne trouve plus trace de cellules épithéliales, que sous forme d'amas protoplasmiques nécrosés, de débris de noyaux. On retrouve ces amas de protoplasma nécrosé et ces débris de noyaux sur presque tout l'ensemble des coupes, remplissant les interstices des fibrilles conjonctives. On y trouve également, et en très grand nombre, des globules blancs composés presque uniquement de polynucléaires.

Quinze jours après l'irradiation, la transformation macroscopique de la tumeur était complète ; elle s'était notablement affaissée et donnait lieu à un suintement abondant. Enfin elle commença à s'éliminer d'une façon curieuse, sous forme de petits copeaux grisâtres, mous, venant facilement à la pince et sem-

blables à des fausses membranes diphtéroïdes. Un de ces lambeaux fut fixé pour l'examen microscopique.

On trouve alors sur la totalité des coupes une sorte de réticulum, formé par des fibrilles de tissu conjonctif, et de la fibrine, emprisonnant dans ses mailles des globules rouges, des polynucléaires en très grande abondance, des masses de protoplasma nécrosé, des débris de chromatine, des cellules épithéliales encore reconnaissables, mais très altérées, enfin même quelques cellules épithéliales paraissant encore saines, bien colorées, avec un noyau très net, soit isolées, soit organisées par groupes de deux ou trois. Nulle part on ne trouve plus de trace de travées ou de bourgeons épithéliaux.

En résumé, le mode d'action de la radiothérapie sur le tissu épithéliomateux paraît être le suivant : il se produit d'abord au niveau des cellules épithéliales, de la tuméfaction trouble, suivie plus ou moins rapidement d'une fragmentation de la chromatine du noyau et d'une nécrose du protoplasma. Les bourgeons épithéliaux se fragmentent alors, se dissocient, s'émiettent, essaiment leurs cellules. La destruction de celles-ci s'achève alors par l'intermédiaire des polynucléaires, qui vont ensuite faire disparaître leurs débris. »

A part quelques différences qui tiennent à la nature même de la tumeur, au mode d'application prolongé, ou à la dose de rayons X absorbés, les conclusions de Pautrier, méritent d'être rapprochées de l'étude très documentée sur le processus histologique des radio-épithélites, que Dalous et Lasserre firent paraître presque en même temps.

Ces auteurs eurent l'occasion d'étudier les modifications histologiques de noyaux cancéreux de la face, soumis à l'action des radiations de Röntgen, chez une femme de 75 ans. Il s'agissait de deux noyaux de récidive d'un épithélioma superficiel de la

joue, tumeur végétante et croûteuse qui avait évolué lentement, et finalement nécessité le curettage de la région envahie.

Ces deux noyaux furent à leur tour excisés, après avoir été traités par la radiothérapie dans les conditions suivantes : longueur de l'étincelle équivalente : 6 centimètres. Première séance : 5 unités H. Huit séances consécutives à intervalle de huit jours, avec 3 ou 4 unités H, suivant l'état de la peau.

Onze jours après la neuvième séance, l'examen histologique de l'épithélioma révèle les modifications suivantes :

1° *Modifications des tissus néoplasiques.*

Il s'agit d'un épithélioma malpighien répondant au type cancroïde, c'est-à-dire riche en globes épidermiques. Peu de modifications de structure dans le tissu corné dont certaines lamelles sont cependant dissociées et fortement écartées les unes des autres. Les cellules aplaties et lamellaires sous-jacentes renferment quelquefois, dans leur protoplasma, des leucocytes qui peuvent avoir subi des phénomènes d'altération (Plasmolyse, karyolyse).

« Les cellules polyédriques, avec leur protoplasma fibrillaire et leur noyau pauvre en chromatine, ne présentent que rarement les caractères habituels des cellules épithéliomateuses ; mais presque constamment leur protoplasma apparaît gonflé, les fibrilles sont très fines et très écartées les unes des autres, de sorte qu'en certains points le tissu prend l'aspect d'un réseau à grandes mailles, dans lesquelles on constate la présence de fines fibrilles protoplasmiques. Parfois dans l'intérieur de la cellule, apparaît une énorme vacuole remplie d'une substance homogène, dans laquelle on trouve, tantôt des leucocytes, tantôt le noyau de la cellule elle-même. Le gonflement du protoplasma et l'apparition des vacuoles modifient très profondément l'aspect du tissu épithélial. Les noyaux de ces cellules sont le plus souvent augmentés de vo-

lume, quelques-uns même dans une énorme proportion ; le réticulum chromatinien est très délicat, le contour du noyau irrégulier, les figures de karyokinèse exceptionnelles.

Au fur et à mesure que l'on s'éloigne des couches cornées, les cellules présentent des altérations plus intenses. Elles s'écartent de plus en plus les unes des autres ; les filaments unitifs s'étirent ; en certains points on observe même un véritable état spongoïde. Tout à fait à la périphérie, les cellules complètement séparées les unes des autres, semblent s'émietter dans le tissu conjonctif. Leur noyau présente les modifications décrites plus haut, et leur protoplasma souvent rétracté, ne dessine plus qu'une mince bordure autour du noyau. Par places, les cellules qui entourent la partie cornée des globes épidermiques, ont complètement disparu et ces derniers se trouvent libres, isolés dans un tissu conjonctif qui est lui-même le siège de modifications que nous décrirons plus loin. Ces globes épidermiques, ayant vu disparaître les cellules qui les entouraient, se trouvent dissociés et séparés les uns des autres par des fissures, quelquefois même par de véritables cavités à contours polycycliques, dans lesquelles on retrouve des éléments migrateurs en plus ou moins grand nombre.

Si nous examinons maintenant comment se répartissent dans un nodule épithéliomateux schématique, les lésions que nous venons de décrire, nous voyons : au centre, les lamelles cornées abondantes et dissociées par un exsudat leucocytaire ; autour d'elles, les cellules lamellaires peu altérées et entourées de cellules polyédriques gonflées et vacuolisées ; à la périphérie enfin, des cellules qui perdent progressivement leurs moyens d'union et qui se disséminent dans le tissu conjonctif.

Les lésions que nous venons de décrire s'observent surtout dans les parties les plus superficielles du néoplasme. Elles deviennent plus rares et moins intenses à mesure que l'on étudie les régions profondes.

2° *Modifications du Stroma.*

Le tissu conjonctif, entre les lobules épithéliomateux et au pourtour de la masse néoplasique, présente des modifications de même ordre, mais qui sont beaucoup plus marquées à la périphérie. Il y a un véritable œdème du tissu conjonctif. Les fibrilles très fines ne sont plus réunies en faisceaux. Le tissu prend l'aspect réticulé et c'est dans les mailles de ce réticulum que l'on trouve, isolées, les cellules néoplasiques et les cellules conjonctives. Les cellules fixes du tissu conjonctif ont proliféré. On les reconnaît à leur noyau volumineux, ovale et clair, à leur protoplasma abondant et homogène. On retrouve également un plus grand nombre de cellules dont le noyau est riche en chromatine, et dont le protoplasma ne forme qu'une mince bordure. On reconnaît des leucocytes polynucléaires et des cellules dont le protoplasma est farci de granulations basophiles. Nous n'avons pas trouvé de cellules géantes. L'infiltration cellulaire est plus discrète entre les lobules épithéliomateux du centre de la tumeur, où prédomine l'œdème, tandis que l'ensemble de la masse néoplasique est circonscrit par une véritable barrière d'infiltration cellulaire. La pénétration du tissu inflammatoire entre les lobules épithéliomateux se fait à l'occasion de la dislocation des cellules les plus périphériques de ceux-ci ; les globes épidermiques ne sont plus représentés que par quelques lamelles cornées concentriques qui persistent en îlots disséminés dans le stroma. A une faible distance de la tumeur, les phénomènes réactionnels du tissu conjonctif diminuent très rapidement, et le derme reprend son aspect habituel. Nous ferons remarquer que l'infiltration du tissu conjonctif est due surtout à l'accumulation de cellules mononucléaires, dont le nombre l'emporte de beaucoup sur les leucocytes polynucléaires.

Le panicule adipeux ne présente pas trace d'infiltration. A la périphérie de la tumeur, en plein foyer d'infiltration, on trouve des capillaires lymphatiques dilatés, remplis d'une sérosité coagulée, et des leucocytes. Les artérioles au voisinage de la tumeur présentent des lésions d'endartérite très intense. Certaines sont presque complètement oblitérées. Cette endartérite oblitérante ne se retrouve plus à une certaine distance de la tumeur. Dans les points examinés, nous n'avons pas trouvé trace de glandes sudoripares, de poils, ni de glandes sébacées, sans doute abrasées par le curettage fait trois mois auparavant. »

L'enseignement que l'on peut tirer de cette étude si minutieuse est le suivant : éléments néoplasiques et tissu conjonctif réagissent tous deux, mais inégalement, et dans des proportions différentes sous l'influence des rayons X.

Du côté du tissu conjonctif ce que l'on peut noter d'une façon constante, c'est la prolifération des cellules fixes, avec apparition de volumineuses cellules mononuclées et de quelques polynucléaires, cet ensemble traduisant un véritable acte de défense de l'organisme, en présence des tissus néoplasiques modifiés au préalable par la radiothérapie. Le rôle de la phagocytose est donc ici au second plan, et viendrait achever ce qu'ont commencé les rayons de Röntgen.

Les cellules néoplasiques au contraire sont presque toutes primitivement touchées, bien avant la réaction du tissu conjonctif. Or, parmi ces éléments néoplasiques, il est remarquable de constater que certains sont plus sensibles que d'autres à l'action des radiations. Ce sont, en effet, les cellules les plus périphériques des lobules épithéliomateux, c'est-à-dire, celles qui possèdent au plus haut degré la propriété de proliférer, qui dégénèrent les premières, et finalement sont les plus altérées de toutes : Dalous et Lasserre, rapprochant avec juste raison ce fait, de celui qu'ils avaient déjà signalé à propos de l'épithélium normal étudié chez

la même malade, arrivent à cette conviction que dans l'épithélium normal comme dans les tissus pathologiques qui en dérivent, ce sont les cellules qui présentent l'activité reproductrice la plus considérable qui sont toujours le plus altérées.

Les résultats de ces examens ont amené les auteurs à tirer des conclusions extrêmement instructives, en ce qui concerne l'action des rayons X sur certains cancers.

Il était, en effet, permis de se poser la question suivante : puisque les radiations de Röntgen ont une action si énergique sur les assises de l'épithélium qui présentent le maximum d'activité reproductrice, ces radiations peuvent-elles conserver cette même action élective vis-à-vis des néoplasmes dérivés de l'assise génératrice ?

Les faits d'observation semblent avoir répondu d'eux-mêmes à la question. En effet depuis qu'on admet avec Krompecher et Darier que les épithéliomas tubulés dérivent de la couche en palissade (épithéliomas baso-cellulaires) et les épithéliomas lobulés, du corps muqueux (épithéliomas spino-cellulaires), il est logique de supposer que les premiers (épithéliomas baso-cellulaires) doivent être comme l'assise génératrice dont ils dérivent beaucoup plus efficacement influencés par les rayons X.

Et c'est à cette dernière opinion que se rangent Dalous et Lasserre. « Nos observations, disent-ils, permettent de comprendre que les épithéliomas spino-cellulaires (cancroïdes, épithéliomas pavimenteux lobulés) sont moins favorablement influencés par la radiothérapie que les épithéliomas du type baso-cellulaire (épithéliomas tubulés, ulcus rodens).

Ces faits trouvent leur explication dans l'étude comparée des modifications si électives que les rayons de Röntgen impriment à certains éléments anatomiques de l'épithélium normal. »

III. — Cancers du sein.

Les travaux que nous venons de signaler, relatifs au cancer de la peau, furent précédés, ou suivis de recherches analogues sur le cancer du sein.

De divers côtés, en effet, on avait apporté, à l'actif du traitement radiothérapique, quelques cas de régression de petites tumeurs cancéreuses du sein, et des cas plus nombreux encore, dans lesquels la disparition de noyaux superficiels de récidive, avait été complète à la suite de quelques séances d'irradiation. Ces différentes relations nous engagèrent à entreprendre l'étude de cette question, en nous plaçant uniquement au point de vue histologique, et avec le bienveillant appui de notre dévoué Maître M. le Dr Béclère, il nous fut possible de suivre dans quelques cas, les différentes étapes du processus de dégénérescence de la cellule cancéreuse du sein.

Nous nous réservons d'en exposer les résultats à la fin même de ce chapitre, après avoir rapidement résumé les travaux des histologistes qui nous ont précédés dans cette voie.

Perthes avait noté depuis longtemps déjà, l'influence spécifique qu'exercent les rayons X sur les cellules épithéliales, et leur action véritablement élective sur les cellules cancéreuses.

Mais l'examen microscopique de quelques cas de cancers du sein, traités par la radiothérapie, lui permit de faire d'autres remarques qui ont leur importance : en effet, si les noyaux superficiels de cancers inopérables sont toujours très favorablement influencés par le traitement radiothérapique, il n'est pas moins vrai, qu'à partir de 2 à 3 centimètres de profondeur, l'action des rayons X ne se fait plus sentir, et reste sans effet sur la masse.

C'est à des conclusions identiques qu'arrive Kronfeld. Cet au-

teur eut l'occasion d'examiner, quatre mois après les dernières irradiations, la cicatrice en apparence saine d'un cancer ulcéré du sein, avec métastases cutanées autour de la tumeur. Malgré toutes les apparences cliniques de la guérison, il put encore reconnaître, entre les faisceaux conjonctifs du derme, la présence de petits amas de cellules cancéreuses, qui semblaient n'avoir subi aucune influence, sous l'action des rayons X.

Par contre, quelques auteurs tels que Pusey et Batten sont plus catégoriques, et ne constatent plus trace d'éléments cancéreux après un traitement radiothérapique convenablement dirigé. Batten put même examiner complètement un fragment de tumeur maligne du sein, qu'il avait soumis lui-même à l'action des rayons de Röntgen. Un large fragment de peau et de tissu hypodermique avait été prélevé sur l'emplacement de l'ancienne tumeur squirrheuse du sein et l'examen microscopique fait par le docteur James Galloway révéla les très importants détails que voici : l'épithélium, généralement très aminci, laisse néanmoins reconnaître facilement ses différentes assises cellulaires. Les cellules de la couche cornée, moins adhérentes, moins rapprochées qu'à l'état normal, sont entièrement cornifiées : au-dessous d'elles, existe une mince couche de cellules à éléïdine, rares et mal colorées : elles sont dispersées sur l'épithélium sous-jacent et laissent voir de grands intervalles entre leurs différents éléments. Les cellules du corps muqueux sont presque normales, mais réduites à deux ou trois assises : quant aux cellules en palissade, elles sont disposées sur le derme de façon beaucoup plus irrégulière que sur la peau normale.

Les papilles elles-mêmes ont presque complètement disparu, il ne reste plus, à leur place, que quelques ondulations qui disparaissent même presque totalement par endroits.

Le derme est constitué par des bandes de tissu conjonctif très serré, pauvre en noyaux cellulaires, donnant à la coupe l'aspect

du tissu cicatriciel. Dans la région superficielle du derme existent quelques foyers d'infiltration leucocytaire, attestant une réaction inflammatoire légère, mais ils sont petits et rares. Quant aux vaisseaux dermiques, ils ne paraissent que peu touchés, et ne montrent pas d'élargissement notable de leur cavité. Mais le point capital de l'examen est ce fait, qu'il n'existe plus aucune trace de cellule cancéreuse quel que soit le point de la coupe que l'on envisage.

L'aspect général de cet ancien fragment de tumeur est donc celui d'une peau qui aurait subi une altération atrophiante, à la suite d'une inflammation légère.

Nous devons à la vérité de dire qu'il s'agit là de faits exceptionnels, malheureusement trop rares, car si les cellules néoplasiques disparaissent totalement dans les régions superficielles du derme, elles persistent presque toujours dans la profondeur où elles sont à l'abri des radiations de Röntgen.

Mikulicz et Fittig ont pu suivre dans une de leurs observations, les étapes successives de la dégénérescence des cellules cancéreuses. Ils ont remarqué, à la suite de Pusey, que ce sont les cellules périphériques des îlots cancéreux qui sont atteintes les premières, comme en témoigne l'observation d'un cancer du sein avec métastases axillaires, qu'ils traitèrent à plusieurs reprises par les rayons de Röntgen. Au bout de quatre semaines, ces auteurs pratiquèrent une biopsie dans la tumeur, et l'examen histologique du fragment prélevé les amena aux conclusions que voici : « Les modifications histologiques des tissus cancéreux ne portent pas essentiellement et primitivement sur les vaisseaux, comme on l'a affirmé jusqu'ici. Ce sont des lésions d'abord cellulaires et se cantonnant exclusivement sur les cellules néoplasiques. Elles commencent par la périphérie des îlots morbides : quelques cellules deviennent vitreuses, leurs noyaux se fragmentent, donnent naissance à des débris qui ne prennent plus guère les colo-

rants, et sont épars dans le corps de la cellule cancéreuse. On rencontre, par places dans le protoplasma cellulaire, des espaces vacuolaires, ou d'autres fois, des formations en bloc. Plus tard, les lésions se propagent vers le centre des amas cellulaires néoplasiques. Ces derniers forment des masses hyalines, dans lesquelles on ne distingue plus le noyau que sous forme d'obscurs bâtonnets. Puis les cellules disparaissent peu à peu, par un processus qui semble être d'ordre cytolytique, suivi de l'absorption de la substance dégénérée. Il faut remarquer, fait capital, que les cellules néoplasiques, ainsi mises en voie de dégénérescence, sont entourées d'un stroma conjonctif de néoformation qui augmente de plus en plus, et finit par segmenter les noyaux cancéreux, puis par les étouffer. »

Un mode de dégénérescence à peu près analogue est rapporté par Shand, dans l'étude histologique d'une tumeur maligne du sein, traitée par la radiothérapie.

La tumeur fut examinée par Shand en juillet 1901. Elle augmenta jusqu'en février 1902, époque à laquelle, elle atteignait le volume d'un œuf de poule. A ce moment, elle était encore mobile sur le thorax, mais s'accompagnait d'adénopathie axillaire. La masse devint finalement trop étendue, pour que l'on puisse tenter une intervention complète. On exposa la partie inférieure de la tumeur aux radiations de Röntgen, pendant huit séances de dix minutes de durée, en mettant deux ou trois jours d'intervalle entre chaque séance.

Après ce premier essai de traitement, la tumeur se ramollit : on l'opéra le 29 mars de la même année, et on enleva en même temps la tumeur et les ganglions axillaires.

« La pièce enlevée présentait un ramollissement très net de toute la région exposée ; et à la limite des régions traitées et non traitées, existait une petite collection séro-purulente de dimension moyenne.

L'examen microscopique de la région non traitée, montre tout d'abord qu'on se trouve en présence d'un cancer squirrheux. En beaucoup de points, il existe une infiltration notable de cellules lymphoïdes, un petit nombre de cellules plasmatiques et de polynucléaires. Si on traite les coupes par le Gram, on voit un grand nombre de petits corps hyalins, ressemblant à ce que l'on appelle les corps amylacés. Les cellules en mitose sont très nombreuses; les corps de Plummer existent, mais on ne constate pas la présence de bactéries.

Si on étudie, au contraire, la région soumise aux radiations de Röntgen, on note à peu près la même architecture générale, mais on constate en plus l'existence de grandes zones de tissu nécrotique, plus spécialement au voisinage de la cavité purulente. Par endroits, on remarque de grandes cellules, dont le protoplasma présente différents degrés de vacuolisation, avec fragmentation, et même, disparition du noyau. Dans les régions moins altérées, se présentent des groupes isolés de cellules épithéliales, dont le protoplasma a disparu et dont les noyaux sont à différents stades de dégénérescence : mais dans tous les cas, il ne s'agit pas de dégénérescence colloïde. L'infiltration des cellules lymphatiques est beaucoup moindre que dans la région non exposée. Parfois, on rencontre un très petit nombre de cellules rappelant les polynucléaires, mais il est difficile de savoir, si ce sont de véritables polynucléaires ou des cellules épithéliales dégénérées, bien qu'il semble que ce soit plutôt celles-ci. Quelques vaisseaux montrent de l'endartérite, et sur certains d'entre eux, l'oblitération est plus ou moins complète. Enfin, on ne remarque ni figures de mitose, ni corps de Plummer qui se rencontraient si abondamment dans les régions non traitées. »

Tous ces auteurs, dont nous venons de résumer les travaux, avaient jusqu'ici pratiqué leurs examens histologiques d'une fa-

çon toute fortuite. Ils rendaient très fidèlement compte des lésions observées, mais sans pouvoir suivre les différentes étapes du processus de dégénérescence de la cellule cancéreuse, ni le mode de réparation des tissus néoplasiques. Pour arriver à pareil résultat, il était indispensable d'entreprendre pour le cancer, des expériences analogues à celles de Scholtz sur les tissus cutanés. Il fallait pouvoir pratiquer des biopsies à intervalles réglés, sur une même tumeur, soumise une fois pour toutes, à l'action des radiations ; puis, étudier les différentes séries de coupes, les comparer entre elles, rapprocher les similitudes, noter les différences, afin de pouvoir en tirer des conclusions véritablement instructives. Question facile à résoudre dans un laboratoire, extrêmement délicate en clinique, lorsque l'expérimentation porte sur un malade.

Exner le premier surmonta la difficulté. Ses expériences, il est vrai, furent entreprises avec des sels de radium ; mais comme il s'agissait de cancers du sein, nous avons jugé indispensable de rappeler, à cette place même, les travaux de cet auteur. Nous savons du reste, depuis Scholtz que l'action des radiations du radium correspond à peu de chose près, à celle des rayons X. Ce que nous désirons faire connaître surtout ici, ce ne sont pas tant les résultats obtenus, que la méthode suivie par Exner dans ses recherches conduites avec tant de précision, parce qu'elle nous a servi de guide dans nos travaux personnels, et que nous ne pouvions la passer sous silence sans créer une lacune dans ce travail.

Exner examina deux tumeurs cancéreuses typiques du sein, qu'il avait soumises à l'action des radiations du radium. Nous ne retiendrons que la dernière observation qui est accompagnée d'un examen histologique complet.

« Il s'agit d'une femme de 56 ans qui fut admise le 26 juin 1903, à la clinique de Wiener. Elle déclara avoir contracté la syphilis, seize ans auparavant. Il y a cinq ans, se formèrent sur la peau du

cou et de la poitrine, de nombreuses ulcérations qui furent considérées comme des gommes, à la division des maladies de la peau, et guérirent après l'institution du traitement antisyphilitique.

Il y a neuf mois, la malade remarquait pour la première fois, la présence dans le sein droit, d'une tuméfaction dure, bosselée, qui augmentait rapidement et bientôt s'exulcérait. Nous vîmes une femme presque cachectique, et l'examen montrait nettement du côté droit une pleurésie de peu d'importance. Du côté gauche du cou et sur le sternum, se trouvaient plusieurs cicatrices dues aux gommes plus haut mentionnées.

Le sein droit était envahi par une tumeur du volume du poing, dure au toucher, exulcérée et fortement adhérente au muscle sous-jacent. La palpation du creux de l'aisselle montra plusieurs ganglions augmentés de volume. Juste au-dessus du sein droit on vit deux tuméfactions grosses comme un haricot, fortement adhérentes à la peau, et dont la partie superficielle, en partie dépouillée d'épiderme, était recouverte d'une croûte dure. Ces tumeurs étaient dures au palper, et présentaient le même aspect, à l'exception d'une légère différence de volume.

Toutes deux furent irradiées avec du radium, pendant 50 minutes, le 7 juin 1903.

Dans les jours suivants, il se forma des vésicules assez remplies, avec une aréole inflammatoire, et cela aboutit plus tard à une exulcération superficielle. Trois semaines après l'irradiation, l'une des tumeurs fut excisée : je revis la malade pour la première fois, au commencement de septembre. Je ne puis décrire l'évolution ultérieure dans cet intervalle, que d'après les dires de la malade. Dans les semaines suivantes, un fragment de tissu nécrosé dut s'éliminer et la guérison de la plaie survint ensuite rapidement.

Au commencement de septembre, la plaie était, comme je m'en

assurai, parfaitement guérie. La tumeur avait disparu, et la plaie irradiée était couverte d'une cicatrice lisse, nullement adhérente aux tissus sous-jacents. Cet état persistait encore en janvier 1904.

La tumeur primaire avait été traitée au radium, pendant ce temps, naturellement toujours après protection suffisante de la métastase, au moyen d'une lame de plomb. Elle avait disparu pour la plus grande partie, fin octobre. Comme en octobre je pus reconnaître nettement l'apparition de petites métastases autour du sein, la malade fut reçue de nouveau à la Clinique pour irradier au radium, ces métastases isolées.

Avant d'aborder les résultats histologiques, je veux noter quelques particularités cliniques. Il s'agissait toujours de petits noyaux durs, de 2 à 3 millimètres de diamètre, transversaux, qui siégeaient dans la peau, et macroscopiquement, avaient tous le même aspect. Toutes les irradiations furent faites avec du bromure de radium renfermé dans une enveloppe de mica. Elles duraient toujours une demi-heure. Les légères ulcérations qui apparaissait à la suite de l'irradiation, ainsi que le gonflement inflammatoire dissimulaient l'aspect, de telle sorte que je n'avais aucun repaire pour m'indiquer la marche de la tumeur irradiée.

Pour la première fois, après la guérison de l'ulcération qui, d'habitude, survenait quelques semaines après l'irradiation, on pouvait voir que la tumeur avait disparu et que la surface irradiée était couverte d'une cicatrice tendue et lisse.

Pour rechercher le mode d'évolution intime de ces métastases carcinomateuses, des noyaux irradiés isolés furent excisés à des intervalles réglés, et examinés histologiquement. Comme terme de comparaison on se servit de trois noyaux excisés, sans avoir été irradiés. Les tissus furent fixés au Muller-formol, et durcis dans les alcools de concentration croissante. Des parties isolées furent examinées aussi, après fixation dans le liquide d'Altmann.

Je commence la description par celle d'une métastase non traitée.

Examen microscopique. — On voit à la partie profonde de la peau, à un faible grossissement, entre les faisceaux du tissu conjonctif, de nombreux groupes cellulaires, qui, à un plus fort grossissement, font reconnaître clairement la disposition adénomateuse. Il s'agit d'une métastase bien caractérisée d'un adénocancer du sein dans la peau. Entre les boyaux cellulaires, on reconnaît le tissu conjonctif caractéristique, gonflé.

L'épiderme en cet endroit est formé d'un épithélium normal : la partie cancéreuse occupe plus spécialement le centre du noyau. A la périphérie de ce même noyau sont également disséminés quelques groupes de cellules cancéreuses.

Etant donné que toutes les métastases étaient à peu près de même taille, et qu'elles venaient toutes du même individu, je me tins autorisé à comparer les particularités que je remarquai sur les noyaux irradiés, à l'état des noyaux non irradiés, et à considérer ces particularités comme des changements consécutifs à l'irradiation.

Dans une métastase qui fut excisée une semaine après l'irradiation, on voit la nécrose de l'épiderme à l'endroit irradié. Dans l'irradiation de la peau, il arrive que de nombreuses petites hémorrhagies se produisent. Au milieu de la partie irradiée, se trouve dans la couche profonde de la peau, le centre carcinomateux dans lequel également on voit des hémorrhagies. A l'encontre du cancer non irradié, il se trouve que les boyaux cellulaires isolés ne sont pas aussi rapprochés l'un de l'autre, mais sont séparés par du tissu conjonctif jeune, riche en noyaux. La structure des cellules cancéreuses n'est apparemment pas changée. Les préparations fixées dans le mélange osmié d'Altmann ne diffèrent guère avec le cancer irradié dans la teneur en gouttelettes graisseuses.

Deux semaines après l'irradiation les modifications sont beaucoup plus frappantes. La nécrose de l'épiderme est à peine plus forte que dans la préparation décrite plus haut. La métastase se trouve, ici encore, dans la partie profonde de la peau. A ce stade on ne peut plus parler histologiquement de noyau cancéreux. Le noyau carcinomateux est disséminé en îlots de deux à vingt cellules. A un plus fort grossissement, on voit dans les cellules isolées, la formation bien nette de vacuoles. La préparation fixée avec la solution d'Altmann, ne montre aucune dégénérescence graisseuse des cellules. Le tissu intermédiaire aux îlots de cellules carcinomateuses est composé de tissu conjonctif abondant, nouvellement formé, dans lequel se voient de nombreux noyaux, en partie fusiformes, en partie arrondis. Il n'y a pas d'hémorrhagies récentes, mais les résidus d'hémorrhagies plus anciennes subsistent. La nature du tissu conjonctif en tant que de nouvelle formation, et saisi en état de prolifération, est rendue claire par son état évolutif semblable à celui du fibroblaste. L'apparition d'un œdème modéré, dans lequel nagent de nombreux leucocytes mono et polynucléaires, montre les détails caractéristiques du fibroblaste, avec une clarté particulière. On remarque sur les mêmes préparations, de nombreux capillaires de nouvelle formation ; les faisceaux conjonctifs gonflés du stade précédent paraissent remplacés par la formation rapide du fibroblaste.

Les préparations qui proviennent de noyaux irradiés depuis trois semaines, comportent des groupes de cellules isolées passablement clairsemés, de trois à six cellules cancéreuses d'habitude, qui montrent en partie la formation de vacuoles. Par places, se trouvent aussi des cellules carcinomateuses isolées ; elles sont comme les groupes cellulairés, entourées de tissu conjonctif abondant de nouvelle formation, riche en noyaux. Au bord de l'épithélium nécrosé, commence la reproduction des cellules épithéliales. Les hémorrhagies dans la peau sont minimes. On re-

marque la présence de glandes sudoripares nombreuses, fortement pelotonnées, à tel point qu'on peut penser à une hypertrophie.

Cinq semaines après l'irradiation, la reproduction de l'épithélium superficiel est remarquablement avancée. Dans les couches profondes de la peau se trouvent, au milieu du tissu conjonctif, assez riche en noyaux, de grosses cellules isolées, qu'on peut à peine reconnaître comme cancéreuses : leur noyau est gonflé, à contours peu nets, le protoplasma est peu abondant, finement granuleux, mal limité.

Si l'on considère les cellules de la préparation qui n'ont pas été exposées au maximum d'action des radiations, c'est-à-dire celles qui se trouvent dans l'épiderme qui n'a pas été modifié, on voit encore quelques cellules qu'on peut reconnaître comme cancéreuses : cependant elles sont isolées et entourées de tissu conjonctif néoformé. On ne voit pas de boyau cancéreux.

Enfin, j'ai examiné un noyau irradié depuis sept semaines. L'épidermisation était nettement poussée plus loin, au point qu'il n'y avait plus qu'une petite partie de la peau sans épithélium. On ne pouvait plus reconnaître de cellules cancéreuses dans le territoire irradié. On voit bien encore, en beaucoup plus petit nombre, des cellules isolées, qui, à la rigueur peuvent représenter les restes des cellules carcinomateuses. Cependant les noyaux sont gonflés : le protoplasma extrêmement petit : il est impossible de caractériser ces cellules amoindries. Le tissu conjonctif riche en noyaux, contient des capillaires néoformés, dont l'endothélium est en prolifération vivace. Remarquons que le tissu conjonctif est déjà plus serré et donne l'impression d'une jeune cicatrice. »

Et l'auteur fait suivre cette très complète analyse histologique des remarques suivantes :

« Les recherches histologiques sur les métastases du cancer du sein, excisées à différents intervalles, après une seule irradiation, ont montré, qu'une irradiation d'une demi-heure est suffisante

pour faire disparaître les noyaux carcinomateux situés dans la peau. En outre, il faut insister à nouveau, d'après le résultat de l'examen histologique, sur l'action élective des radiations, vu qu'en dehors des cellules carcinomateuses, aucun autre tissu de la peau n'a été détruit. »

Et Exner après avoir examiné les opinions des différents auteurs sur le mécanisme de l'action des radiations (Beck, Mikulicz, Perthes, Aschikinam et Caspari, Holkin, Schiff, Scholtz), donne ses propres conclusions.

« Ce qui apparaît le plus fortement, après une irradiation d'une semaine, c'est la néoformation du tissu conjonctif : pendant ce temps il n'y a aucun changement remarquable dans les cellules cancéreuses. Cette néoformation conjonctive devient toujours plus marquée dans la suite, et est le caractère le plus saillant de l'irradiation. Dans le tissu conjonctif embryonnaire, se trouvent aussi de nombreux capillaires néoformés. Les modifications des cellules cancéreuses sont pour la première fois visibles quatorze jours après l'irradiation. Suit-on l'évolution, on arrive à cette conception que le tissu conjonctif croissant rapidement, fait éclater le boyau cancéreux en nombreux petits groupes cellulaires qui sont de plus en plus divisés par le tissu conjonctif croissant dans les interstices, et enfin périssent. Si l'on considère qu'une semaine après l'irradiation, les cellules carcinomateuses ne présentent aucune dégénérescence visible, et que déjà, la néoformation conjonctive est clairement exprimée, on peut présumer qu'une lésion méconnue des cellules cancéreuses s'est déjà produite sous l'influence de la croissance rapide du tissu conjonctif qui les détruit, les refoule, et exerce sur elles une sorte de compression.

D'après cette conception, le cancer irradié se conduirait, à peu près, comme une partie d'organe transplanté, qui, sans tomber sous le coup d'une rapide nécrose, est englouti par la croissance du tissu conjonctif voisin, et arrive à se résorber.

Un point peut être affirmé avec certitude, c'est que le rapport de croissance, entre les cellules cancéreuses d'un côté, et le tissu conjonctif d'autre part, est détruit, de sorte que la faculté de prolifération du tissu conjonctif dépasse celle du cancer. Il reste à savoir si, oui ou non, les cellules cancéreuses sont touchées par une lésion primitive qui cause cet affaiblissement dans leur énergie de croissance. »

Il était indispensable de relater *in-extenso* cette observation si complète, afin de pouvoir comparer les conclusions admises par Exner aux résultats de nos observations personnelles. Dans plus d'un cas, nous avons observé des réactions identiques de la cellule cancéreuse et du tissu conjonctif. Néanmoins, nous nous réservons d'attirer l'attention, au moment voulu, sur un mode de dégénérescence plus précoce de la cellule cancéreuse qui paraît être réellement touchée la première, bien avant que la réaction du tissu conjonctif n'ait eu le temps de se manifester histologiquement.

Récemment en France, Beaujard eut l'occasion d'examiner deux seins néoplasiques longtemps traités par la radiothérapie. Les tumeurs cancéreuses avaient été excisées par Walther qui présenta les pièces à la Société de Chirurgie. Nous désirons rappeler les résultats de l'examen histologique fait par Beaujard, par ce que nous y avons relevé quelques lésions de dégénérescence un peu spéciales, qui n'avaient pas encore été signalées avant cet auteur.

Observation I

Le premier cas est celui d'une malade de 73 ans qui présentait, à la partie supérieure du sein gauche, une petite tumeur de la grosseur d'une noisette. L'âge de la malade, l'existence d'une lé-

sion mitrale assez accentuée, une albuminurie notable, semblaient contre-indiquer une intervention chirurgicale. La malade fut donc envoyée à Saint-Antoine, dans le service du Dr Béclère pour y être soumise au traitement radiothérapique.

Les séances d'irradiation, commencées en mai 1904, furent continuées très régulièrement tous les huit jours, jusqu'en mai 1905. Pendant toute cette période la tumeur sembla diminuer de volume.

En Mai 1905, apparaît une radiodermite intense. A la surface du sein, au-dessus du mamelon, se forme une ulcération qui va croissant régulièrement. Le traitement est, malgré tout, continué jusqu'au mois de septembre. A partir de la cessation des séances de radiothérapie, l'ulcération reste stationnaire, mais les douleurs, sont très vives et la tumeur grossit.

La malade est envoyée à la Pitié, le 31 octobre dans le service du Dr Walther.

Etat Actuel. — Toute la moitié supérieure du sein gauche est occupée par une ulcération irrégulière à bords festonnés, très peu surélevés, rouges. Le fond est recouvert d'un enduit purulent jaune-verdâtre. Cette ulcération est le siège de douleurs très vives.

Dans la profondeur, on sent une masse dure, du volume d'une petite orange, un peu adhérente à l'aponévrose du grand pectoral, très adhérente à la peau. Il existe dans l'aisselle des ganglions petits et durs. L'état général est assez mauvais, on note un souffle mitral systolique et présystolique : la malade donne cinquante centigrammes d'albumine dans les vingt-quatre heures. Malgré son âge, malgré sa lésion mitrale, je pensai, ajoute Walther, qu'en raison de l'acuité des douleurs, de la longue durée certaine de cette ulcération, de l'impossibilité de continuer la radiothérapie, la seule chose à faire était d'enlever le sein.

Opération le 4 novembre. — Anesthésie au chloroforme après

injection de un milligramme de scopolamine et de un centigramme de morphine. Anesthésie très régulière sans aucun incident. Amputation du sein avec curage de l'aisselle et ablation du grand pectoral : suites simples, réunion par première intention. La malade a été revue il y a quelques jours en parfait état.

Examen anatomique pratiqué par le Dr Beaujard.

Au point de vue macroscopique, la pièce se compose de la totalité du sein et de la masse graisseuse du creux axillaire, renfermant des ganglions.

La peau de la région mammaire, normale au-dessous du mamelon, présente immédiatement au-dessus de l'aréole, une ulcération de radiodermite, en forme de croissant, de deux à trois centimètres de large, sur sept à huit de long. Le fond de cette ulcération est recouvert d'une substance putrilagineuse. La peau qui l'entoure est lisse, amincie, rouge auprès de l'ulcération ; elle reprend l'aspect normal à deux ou trois centimètres de la perte de substance. Les bords limitant l'ulcération ne sont pas surélevés, la profondeur paraît n'être que de un à deux millimètres.

Sur une coupe sagittale, passant au niveau du mamelon, le sein se montre presque entièrement formé de graisse, et la partie glandulaire est réduite à une petite masse fibreuse, au-dessus de l'aréole.

On trouve dans la masse graisseuse du creux axillaire plusieurs ganglions du volume d'un pois ou d'une noisette : l'un d'eux de forme très allongée (deux centimètres sur un demi-centimètre), présente sur la coupe à l'une de ses extrémités, une partie périphérique en forme de croissant, tranchant par son aspect graisseux, avec le reste de la substance ganglionnaire plus ferme et plus consistante.

Au point de vue microscopique.

I. — *Coupe intéressant la tumeur elle-même.*

Dans cette coupe, la tumeur est formée par une masse de tissu conjonctif dans lequel se trouvent quelques boyaux épithéliaux.

Le tissu conjonctif très dense est formé de faisceaux fibreux entrecroisés, à vaisseaux lymphatiques abondants, élargis, et à vaisseaux sanguins à parois épaissies. Dans plusieurs artérioles, l'endothélium a proliféré, quelques cellules endothéliales desquamment dans la cavité vasculaire.

Les boyaux épithéliaux, formés de deux à trois rangs de cellules, limitent une cavité où viennent saillir des cordons cellulaires. Le protoplasma est souvent vacuolaire, parfois granuleux, assez peu abondant : les noyaux sont légèrement rétractés. Sur les préparations osmiées, les cellules contiennent assez souvent quelques rares granulations graisseuses. Cet aspect est le même sur toute la hauteur de la coupe.

II. — *Coupe des ganglions.*

(Il s'agit d'un ganglion présentant une partie d'aspect graisseux dégénéré).

On trouve sur cette coupe :

1° Des régions de substance ganglionnaire normale.

2° Des régions de tissu lymphoïde parsemées de boyaux épithéliaux.

3° Des zones de tissu épithélial en masse continue.

4° Des zones de tissu épithélial avec sclérose plus ou moins intense.

1° Régions de substance ganglionnaire normale.

Ne présente rien de bien spécial. Le centre de certains follicules

paraît pauvre en cellules lymphatiques; il existe une congestion générale de l'organe.

2° Régions de tissu lymphoïde parsemées de boyaux épithéliaux.

Les cellules épithéliales sont nettement reconnaissables par leur volume; les noyaux paraissent un peu rétractés: nombreux pseudo-parasites. (Corps de Plummer, Soudakéwitch, etc.)

3° Zones de tissu épithélial en masse continue.

Les cellules épithéliales forment, tantôt des alvéoles nettement limitées par une enveloppe fibreuse, tantôt des sortes d'acini à une seule rangée de cellules, avec une cavité contenant une masse granuleuse, se colorant en vert-bleu au mélange de Benda, tantôt des masses où les cellules sont juxtaposées, quelques fibrilles conjonctives séparant les noyaux épithéliaux. A la limite, les fibres conjonctives sont de plus en plus nombreuses et mènent à la quatrième zone. Dans cette partie encore, les cellules néoplasiques sont volumineuses, leur protoplasma présente des vacuoles, et contient toujours des pseudo-parasites: un certain nombre de cellules présente une dégénération graisseuse des plus nettes, à fines granulations noircies par les fixateurs osmiés.

4° Zones de tissu épithélial avec sclérose plus ou moins intense. Les cellules à granulations graisseuses sont particulièrement abondantes dans la région où commence la sclérose. Dans certaines cellules, ces granulations forment un cercle d'un seul rang autour du noyau (stade du début) : dans d'autres, elles sont très nombreuses, criblant le corps protoplasmique. Il n'est pas rare de trouver ces cellules graisseuses côte à côte dans la même loge épithéliale, mais leur distribution est assez irrégulière, réserve faite de leur fréquence dans les régions périphériques de la zone scléreuse : les noyaux sont subnormaux; pas de karyokinèses : au fur et à mesure que la sclérose est plus intense, les cellules épithéliales sont moins volumineuses : le protoplasma, le premier,

disparaît peu à peu, puis les noyaux se rétractent ; à la limite on ne distingue plus que quelques débris nucléaires entre les faisceaux fibreux.

III. — *Coupe intéressant la peau au niveau de la radiodermite.*

Le chorion est formé d'un tissu conjonctif très fibreux, mais contenant des fibres élastiques ; les fentes lymphatiques sont élargies, les artérioles sont très scléreuses, plusieurs sont totalement oblitérées ; les veinules sont dilatées et remplies de sang ; plusieurs filets nerveux sont légèrement scléreux ; nombreuses cellules migratrices entre les faisceaux fibreux ; le nombre des papilles est sensiblement diminué.

L'épithélium de revêtement présente, loin de l'ulcération, une activité considérable de la zone génératrice. Le corps muqueux est hypertrophié, contenant jusqu'à cinquante assises de cellules pavimenteuses, les inférieures plus petites, les superficielles plus volumineuses. Il y a quatre à cinq rangs de cellules à éléïdine : la couche cornée paraît avoir été décapée presque entièrement, au moment de l'opération.

Au fur et à mesure qu'on approche de l'ulcération, la hauteur de l'épiderme diminue : à la limite, il y a encore une dizaine de couches cellulaires, puis brusquement l'épithélium est remplacé par un magma fibrineux contenant de nombreux leucocytes, et reposant directement sur le chorion. Les cellules épithéliales présentent des vacuoles périnucléaires, de plus en plus grandes, à mesure qu'on approche de l'ulcération. Par les fixateurs osmiés, pas de graisse dans l'épithélium, quelques globules graisseux dans le magma qui recouvre l'ulcération.

Observation II

Madame L..., âgée de 55 ans, est une femme robuste, sans antécédents pathologiques. Depuis un an, un écoulement de sang se fait par le mamelon gauche ; presque en même temps, apparaît dans le sein, sous le mamelon, une petite tumeur cancéreuse qui augmente progressivement de volume.

Le traitement radiothérapique est institué dès les premiers jours du mois de mai 1905. Au cours de ce premier mois, la malade est traitée quatre fois, chacune des séances ne dépassant pas dix minutes. Après un repos de quinze jours, sept nouvelles séances de radiothérapie sont données, ce qui porte à onze, le nombre total des séances d'irradiation.

Une radiodermite apparaît en juillet : le traitement radiothérapique est alors suspendu.

Au mois d'octobre, la malade est vue par le Dr Walther qui constate l'existence d'un épithélioma dendritique net avec légères adhérences à la peau, et envahissement des ganglions de l'aisselle.

Opération le 14 octobre 1905. — Anesthésie par le chloroforme après injection de scopolamine et de morphine.

Amputation du sein avec ablation du grand pectoral et curage de l'aisselle : suites simples, réunion par première intention. La malade revue en janvier 1906, est en parfait état.

L'examen de la pièce a été pratiqué par le Dr Beaujard.

Examen macroscopique. — La pièce se compose du sein et de la masse graisseuse du creux axillaire; la peau de la région mammaire est normale dans toute son étendue ; le mamelon est rétracté.

Sur une coupe sagittale, passant par le mamelon, la glande se présente sous l'aspect d'une masse, de consistance ferme, assez

bien limitée, haute de trois centimètres environ, sur sept à huit de large. La coloration générale est jaune-grisâtre, avec quelques teintes rosées vers la superficie. La coupe est un peu granuleuse et laisse sourdre un liquide sirupeux. Ce liquide vient de la coupe d'un grand nombre de petits kystes, dont les plus gros atteignent un diamètre de deux millimètres.

Dans la masse graisseuse de l'aisselle, se trouvent quelques ganglions : le plus volumineux, de la grosseur d'une petite noisette, présente à la coupe une surface blanchâtre homogène.

Examen microscopique.

I. — *Coupe intéressant la région mamillaire.*

La coupe renferme le mamelon avec son épithélium, les canaux galactophores, et quelques points de la glande transformés en tissu néoplasique.

L'épithélium de revêtement est réduit à trois ou quatre couches de cellules, le nombre des papilles est considérablement diminué. Le chorion est très fibreux ; un certain nombre de faisceaux musculaires lisses sont atrophiés et envahis par la sclérose.

Les canaux galactophores offrent, à leur terminaison, un épithélium formé d'une seule couche de cellules cubiques. A mesure qu'on avance dans la profondeur, l'épithélium prend deux ou trois rangs de cellules et forme des végétations à l'intérieur de la cavité. Il existe, en outre, un certain nombre de saillies intracanaliculaires formées par une charpente conjonctive, dépendant du chorion, et revêtues par l'épithélium. Un certain nombre de galactophores sont extrêmement dilatés, et leur cavité est remplie par une masse, en partie fibrineuse, en partie mucoïde, renfermant de nombreux globules rouges, des leucocytes et des cellules épithéliales desquamées.

Le tissu conjonctif qui sépare ces canaux, est richement infiltré de cellules migratrices.

La région glandulaire contient surtout des formations kystiques tapissées par un épithélium, tantôt avec une couche de cellules cubiques, tantôt avec trois ou quatre couches de cellules saillantes dans la cavité, et plus ou moins desquamées ; en certains points, le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium le soulève pour former des prolongements intrakystiques. Le contenu des kystes est un mélange de substance fibrineuse et de substance mucoïde (coloration dichroïque par le bleu de Unna).

II. — *Coupe de la partie profonde.*

Nous trouvons :

1° Des formations kystiques rappelant l'aspect de la coupe précédente avec le même contenu.

2° Au centre de la cavité dilatée, des prolongements formés, les uns par de simples boyaux épithéliaux, les autres par excroissance du chorion revêtu d'épithélium (prolongements dendritiques).

3° Une large région formée de tissu conjonctif assez peu dense, circonscrivant des alvéoles, dans lesquelles on voit des cellules épithéliales. La presque totalité des cellules montre un protoplasma plus ou moins rétracté, la cavité des alvéoles est en partie remplie par une substance vaguement fibrillaire de coloration dichroïque (bleu polychrome) ; les cellules néoplasiques se trouvent refoulées au centre, sur l'un des côtés.

Les parties de tissu conjonctif sont richement infiltrées de cellules migratrices.

III. — *Coupe intéressant le ganglion.*

Le ganglion examiné, du volume d'une petite noisette, est envahi par le néoplasme qui forme de nombreux boyaux et

d'assez larges plaques de cellules épithéliales, constituant une sorte de large réseau plus volumineux que les parties ganglionnaires, qui ne sont pas détruites par l'envahissement néoplasique.

Dans ces dernières portions, il est impossible de reconnaître la structure ganglionnaire, on ne trouve plus qu'une masse lymphoïde, où les lymphocytes sont assez peu nombreux pour laisser voir une trame plus scléreuse que normalement. Cette sclérose est jeune, formée surtout de longues cellules conjonctives à noyau très effilé.

Les cellules épithéliales des travées néoplasiques ont un protoplasma polyédrique, légèrement granuleux, et un gros noyau à réseau chromatinien bien développé. Certaines d'entre elles présentent des vacuoles, soit excentriques, soit centrales, entourant le noyau qui se trouve ainsi au milieu d'un petit espace clair, dans lequel on voit souvent quelques granulations plasmastiques. D'autres cellules sont en pycnose bien nette ; protoplasma clair, fortement éosinophile, noyau très basophile, en tache d'encre, très petit ; un certain nombre de ces noyaux pycnotiques sont étoilés, semblant appartenir à des formes karyokinétiques avortées.

Au milieu des masses épithéliales, on voit quelques cavités ; les unes les plus rares renferment une substance homogène, dicroïque par le bleu de Unna (dégénérescence mucoïde) ; d'autres contiennent une substance homogène orthobasophile, parsemée de débris nucléaires, et de leucocytes polynucléaires et mononucléaires.

Walther et Beaujard dans ces deux observations, invoquent la radiothérapie comme agent de l'hyperplasie fibreuse et de l'atrophie des éléments épithéliaux ; ils font cependant une restriction pour le deuxième cas, car il existait un certain degré d'infection capable d'avoir influé favorablement sur la transformation fibreuse de la tumeur.

Nous ajouterons, en outre, que deux modifications très spéciales, méritent encore de retenir l'attention.

D'abord la dégénérescence graisseuse des cellules néoplasiques, fait qui a été rarement noté et que nous n'avons personnellement observé qu'une seule fois sur des points très limités d'une de nos coupes.

En second lieu, la prolifération de l'épithélium avec ses « cinquante assises de cellules pavimenteuses » n'est pas non plus un fait d'observation courante. Seuls encore, Oudin Barthélemy et Darier, à la suite d'expériences sur le cobaye, avaient constaté une réaction analogue. Ce fait en apparence contradictoire est peut-être néanmoins justiciable d'une explication dans le cas très particulier de Beaujard. En effet, le fragment de tissu soumis à l'examen, fut prélevé à la limite des régions saines et altérées, et ne reçut par conséquent qu'une dose relativement très faible de rayons X.

On pourrait dans ces conditions, émettre l'hypothèse suivante : les rayons X, lorsqu'ils n'exercent pas d'emblée, leur action atrophiante sur l'épithélium, sont peut-être susceptibles, à doses faibles, de jouer le rôle d'un excitant, capable de produire un hyperfonctionnement de l'assise génératrice et une prolifération intensive de l'épithélium. Cette simple hypothèse nécessite d'ailleurs de nouvelles recherches, avant de pouvoir être définitivement confirmée.

De tous les travaux parus à l'heure actuelle, sur le mode d'action des rayons de Röntgen sur les Cancers Epithéliaux, le plus récent et en même temps l'un des plus complets, nous a été donné en 1908, par Ménétrier et Clunet.

Les recherches de ces auteurs ont porté, il est vrai, sur des tumeurs multiples sous-cutanées du crâne, longtemps traitées par la radiothérapie. Mais comme il s'agissait de métastases éloignées

d'un cancer primitif de la glande mammaire, nous avons jugé bien faire, en reproduisant cette observation à la fin même de notre chapitre des Cancers du Sein.

Il s'agissait d'une femme de 60 ans, entrée en mars 1906, à l'hôpital Tenon, dans le service du Dr Ménétrier. Elle était atteinte d'un cancer du sein, avec récidives multiples cutanées et sous-cutanées, dont la superficialité permettait une application facile des irradiations, tandis que la multiplicité des lésions excluait toute idée d'intervention chirurgicale. C'était d'ailleurs un cancer à évolution lente, puisque les métastases situées au niveau de la peau du crâne dataient de trois ans. Elles étaient au nombre d'une vingtaine environ : quatre grosses tumeurs, à peu près hémisphériques, paraissaient adhérer à l'os ou à l'épicrâne ; l'une d'elles était même ulcérée. Tout autour se voyaient des nodosités plus petites dont le volume variait des dimensions d'un pois à celles d'une noisette.

Il existait de plus une récidive volumineuse au niveau du sein et dans l'aisselle.

Avant d'instituer le traitement, une biopsie fut pratiquée au niveau du sein, et l'examen histologique confirma pleinement le diagnostic de cancer mammaire.

La malade fut alors adressée au Dr Béclère, le 7 avril 1906, et le traitement radiothérapique, commencé le jour même, continua ensuite régulièrement une fois par semaine.

Sous l'action du traitement, les tumeurs craniennes diminuèrent progressivement, sans aucune modification apparente des téguments, sans érythème : elles ne se ramollirent pas, mais diminuèrent peu à peu, tout en gardant la même consistance tant qu'il subsistait quelque chose du nodule néoplasique.

« Toutes ces particularités, ajoutent Ménétrier et Clunet, sont de grande importance, car elles montrent qu'il n'y a eu, à aucun moment, de travail inflammatoire perceptible au niveau des tu-

meurs en régression, et moins encore de processus destructeur, ulcéreux ou nécrotique. Et même la tumeur qui était ulcérée avant le commencement du traitement s'est rapidement cicatrisée sous son influence. »

Huit mois après le début du traitement, les grosses tumeurs avaient à peu près rétrocédé, laissant à leur place, une peau blanche et amincie, sans cicatrice véritable. Mais d'autres tumeurs se développèrent en divers points des téguments, et l'état général s'aggravait. La cachexie apparut et la malade succomba deux mois après la cessation du traitement, sans que d'ailleurs il y ait eu tendance à la récidive, dans les points irradiés.

Le traitement radiothérapique avait été appliqué, pendant neuf mois et demi, à raison de une séance par semaine. A chaque séance on fit absorber à la région irradiée, une quantité de rayons de Röntgen égale à plus de 3 unités H, le pouvoir de pénétration des rayons employés atteignant le n° 8 du radiochronomètre de Benoist.

L'autopsie montra peu de métastases viscérales, par rapport à celles qui se trouvaient, en si grand nombre au niveau de la peau, et elle permit, de plus, d'étudier comparativement, les nodules non traités et les cicatrices des nodules guéris.

La coupe d'un noyau cancéreux cutané, de la région pubienne, qui ne fût jamais soumis aux irradiations, montre une couche épidermique normale. La disposition papillaire est conservée, et il persiste des glandes et des follicules pileux.

Au-dessous de l'épiderme, derme et hypoderme sont remplis de masses épithéliomateuses, en îlots, en boyaux pleins, diversement ramifiés et de tout volume : les boyaux sont constitués par des cellules cancéreuses métatypiques : en quelques points, les cellules néoplasiques se groupent à la manière des acini de la glande. Mais il n'existe aucun rapport, entre l'exubérance des masses cancéreuses, et leur situation plus ou moins superficielle

dans le stroma. Cellules cancéreuses superficielles ou profondes présentent toutes, des caractères de vitalité exubérante : grand noyau clair à réseau chromatinien distinct, à nucléoles volumineux : protoplasma abondant légèrement acidophile ; fréquence des figures de division directe et des karyokinèses. Quelques îlots cependant, moins volumineux, sont répartis comme au hasard dans toute l'étendue de la préparation, et constitués par des cellules qui paraissent au repos : noyau contracté fortement chromatophile, dans lequel le réseau chromatinien reste cependant toujours distinct ; protoplasma homogène peu abondant ayant une affinité légèrement basophile.

L'étude des cicatrices, dans lesquelles les apparences de guérison étaient les plus complètes, révèle les lésions suivantes : l'épiderme en couche continue se présente comme aplani, avec disparition complète des papilles et des saillies interpapillaires, des bulbes pileux, des glandes sébacées et sudoripares. « Les cellules elles-mêmes qui constituent cette couche épidermique sont modifiées, réduites de nombre ; le revêtement se compose seulement de trois à quatre assises de cellules ; plus irrégulièrement disposées et avec altération de leurs diverses parties, une mince couche cornée, une ou deux assises de cellules aplaties chargées d'éléïdine, une et parfois deux rangées de cellules malpighiennes. Ces cellules ont un noyau très chromatophile, dense mais non pycnotique ; le protoplasma a une tendance vacuolaire, particulièrement dans la région périnucléaire. Les prolongements épineux péricellulaires ne peuvent plus être mis en évidence. Pourtant cet épithélium est continu : il n'est détruit en aucun point de la surface traitée, il est vivace mais atrophique.

Il ne reste absolument aucun vestige de follicules pileux, ni de glandes sébacées, ni de glandes sudoripares.

Au-dessous, le tissu conjonctif du derme examiné à faible grossissement, et celui plus profond de la couche cellulaire sous-cu-

tanée, se présentent avec des faisceaux lamineux un peu plus denses et plus serrés peut-être que normalement, mais néanmoins avec des apparences parfaitement conformes à l'état physiologique, et en tout cas ne montrent en aucun point, cette épaisseur insolite, cette fibrose prédominante et cette irrégularité de distribution, qui caractérisent les tissus cicatriciels. Aucune hypergénèse élastique, pas de vascularisation exagérée, pas de diapédèse périvasculaire ; les artères comme les veines sont de structure absolument normale et les quelques filets nerveux que l'on rencontre sur les coupes ne présentent également aucune irrégularité de structure. Il n'y a en somme, aucune apparence de processus inflammatoire quelconque actuel, ni de traces persistantes d'un semblable processus antérieur. »

Examinées avec un grossissement plus fort, les auteurs observent des différences de structure assez notables dans la région du derme, selon qu'on examine successivement les zones superficielles, moyennes ou profondes.

« Les couches les plus superficielles du derme paraissent absolument saines à première vue. Elles ne présentent nulle part de réaction inflammatoire, pas la moindre infiltration leucocytaire. Mais, à un examen plus attentif, on aperçoit entre les faisceaux fibreux hypertrophiés, pauvres en cellules conjonctives, des éléments cellulaires isolés ou groupés par deux, à noyau fortement chromatophile, mais non pycnotique, à protoplasma très réduit et assez fortement basophile. Ces cellules, sur la nature desquelles on pourrait discuter si on n'avait point de termes de comparaison, sont des cellules cancéreuses très modifiées, comme le prouvent les formes sous-jacentes, qui permettent de trouver entre elles et les cellules des noyaux cancéreux incontestables, tous les intermédiaires.

La zone moyenne est constituée par des faisceaux conjonctifs volumineux, riches en fibres élastiques, parmi lesquels sont dis-

séminées un petit nombre de cellules conjonctives, fusiformes ou étoilées, dont le noyau clair présente souvent des incisures. Les capillaires sont rares et non dilatés, il n'y a pas trace d'infiltration leucocytaire, aucun signe d'inflammation. Entre les faisceaux on voit des boyaux épithéliomateux pleins et grêles, les plus volumineux comprennent dix à douze cellules, quelques-uns trois ou quatre seulement ; on trouve même encore, çà et là disséminées, des cellules atrophiques isolées. Les cellules qui constituent ces boyaux présentent le même aspect, mais à un degré moindre, que les cellules isolées ; le noyau est ramassé sur lui-même, fortement chromatophile, mais non pycnotique : avec la coloration à l'hématoxyline ferrique on peut mettre en évidence le réseau chromatinien. Le protoplasma est peu abondant, homogène, se colore d'une manière intense, et a une affinité légèrement basophile.

La zone profonde qui répond au tissu cellulaire sous-cutané jusqu'à l'épicrâne, a pour stroma un tissu conjonctif identique à celui que nous venons de décrire. Mais, entre les faisceaux, apparaissent de volumineux boyaux épithéliaux, comprenant un grand nombre de cellules dont le noyau clair et le délicat réseau chromatinien, les volumineux nucléoles, les figures de karyokinèse, le protoplasma abondant, peu colorable, légèrement acidophile, rappellent en tous points, l'aspect du boyau cancéreux des nodules non traités et des métastases viscérales. On trouve même des acini parfaitement constitués qui rappellent la glande en état d'activité. »

Ainsi donc la destruction élective des cellules cancéreuses a pu s'effectuer, sans l'intervention d'aucun processus inflammatoire, avec des procédés analogues à la phagocytose normale des tissus usés, et non avec la violence, la brutalité des processus de réaction antimicrobienne ; car ceux-ci laissent toujours des traces persistantes, en raison des dégénérescences secondaires et des

troubles vasculaires qui n'y manquent jamais et qui n'existent nulle part sur les coupes examinées.

En sorte que les résorptions effectuées, les éléments du stroma, écartés par la prolifération cancéreuse se sont simplement rejoints ; leur accollement naturel, la reprise de leur situation antérieure à l'invasion cancéreuse, ne nécessitant aucun remaniement cicatriciel. Il n'en eut pas été de même évidemment, si le cancer avait été ulcéré ou infecté, ou si les radiations avaient déterminé des phénomènes inflammatoires surajoutés.

« Mais et malgré la disparition de la plus grande partie des éléments cancéreux, ajoutent Ménétrier et Clunet, il s'en retrouve encore dans les coupes de régions paraissant cliniquement le plus complètement guéries. Et cela nous est également expliqué : aussi bien par les examens plus précoces, tels que ceux de Pautrier, qui note expressément la présence de cellules restées vivaces, isolées, ou par petits groupes de deux à trois, au milieu des masses épithéliomateuses dégénérées, que par les études de Bergonié et Tribondeau sur le testicule, où nous voyons la réparation possible de l'épithélium séminal aux dépens des éléments épargnés dans l'irradiation.

Seulement, et c'est ce que montrent très complètement ces derniers travaux, il y a dans l'atteinte des épithéliums irradiés, des degrés plus ou moins prononcés. Et, à côté des cellules nécrosées par l'action des radiations, il existe des cellules simplement restreintes dans leur activité biologique, des cellules torpides, des cellules en *léthargie*, et ce semble bien être le cas des éléments que nous avons décrits, isolés ou en petits groupes, dans les régions superficielles de la peau irradiée, avec toutes transitions morphologiques, jusqu'aux cellules vivaces et proliférantes des couches profondes. On peut se demander si dans cet état de vie ralentie les cellules cancéreuses ne seraient pas plus résistantes à l'action des irradiations, et s'il ne serait pas nécessaire à ce mo-

ment, d'agir plus énergiquement pour les détruire ; ou si même leur résistance ne deviendrait pas égale à celle des éléments normaux avoisinants. A ce point de vue, l'enseignement que nous donne l'étude des réactions des éléments testiculaires est plutôt encourageant pour une nouvelle intervention thérapeutique, puisque de semblables formes cellulaires s'y rencontrent et qu'il est possible cependant d'obtenir la disparition complète de toutes les cellules épithéliales des tubes séminifères, sans détruire en même temps les éléments conjonctivo-vasculaires du stroma. »

De toute cette étude, Ménétrier et Clunet tirent les conclusions pratiques suivantes, qui, par plusieurs points, diffèrent de certaines données communément admises :

I. Les rayons X exactement dosés n'agissent pas sur les cancers superficiels à la manière des caustiques, ni par le processus de l'inflammation.

Lorsque la tumeur n'est pas ulcérée et qu'on se trouve ainsi à l'abri des infections secondaires, on n'observe, ni réaction inflammatoire des masses récemment traitées, ni lésion cicatricielle dans les masses les plus anciennement résorbées.

II. Les rayons X agissant sur des tissus complexes paraissent avoir une action destructive élective sur les cellules dont l'activité reproductrice est le plus intense.

III. Cette action élective ne se traduit pas par des images cytolytiques spécifiques : après une période de latence, il se produit des phénomènes de nécrose cellulaire dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'H absorbés, et à la situation des éléments considérés par rapport à la surface irradiée.

Les produits nécrosés sont résorbés, soit par phagocytose soit par dissolution dans les liquides cellulaires, mais ce processus de résorption est de brève durée.

Les cellules atteintes mais non détruites par les rayons pré-

sentent pendant longtemps, à des degrés divers, des formes d'involution.

IV. On ne peut donc, en se fondant sur l'examen histologique seul, affirmer ou infirmer l'action thérapeutique des rayons X : on ne peut même pas dire le plus souvent par l'étude d'une préparation, si le néoplasme que l'on examine a été irradié : nous avons trouvé à maintes reprises dans des cancers qui n'avaient jamais été traités, toutes les formes de repos cellulaire que nous avons décrites dans des noyaux longtemps irradiés.

Pour pouvoir conclure, il faut comme dans notre cas, avoir des points précis de comparaison et étudier des coupes provenant de biopsie d'une même tumeur ou de tumeurs symétriques : d'abord avant le traitement, alors que le volume est considérable, puis après, alors qu'elle semble avoir complètement disparu.

V. La guérison réelle d'un néoplasme superficiel par les rayons X, c'est-à-dire la mort et la résorption complète de toutes les cellules cancéreuses, ne se produit que longtemps après la guérison apparente, c'est-à-dire la disparition de la tumeur.

Il convient donc de prolonger le traitement pendant de longs mois après cette disparition.

Observations personnelles.

En commençant l'étude de nos observations personnelles, nous jugeons indispensable de dire quelques mots des techniques qui nous ont toujours donné les meilleurs résultats pour la préparation de nos coupes histologiques.

a) Les tissus ont été fixés par différents liquides, en particulier par le sublimé acétique formolé, et le liquide de Durante. (Liquide de Muller, 3 parties ; formol à 40 0/0, 1 partie.)

b) Après lavage et passage par les alcools de concentration

croissante, les pièces ont été traitées par l'essence de cèdre, avant d'être incluses dans la paraffine. Cette méthode nous a été enseignée par notre ancien collègue et ami M. le Dr Henri Lemaire, et nous sommes heureux de pouvoir le remercier, ici-même, de ses conseils éclairés qui ont grandement facilité l'élaboration de notre travail.

c) Les colorations ont été faites suivant les méthodes usuelles.

Protoplasma et noyaux cellulaires. — Hématoxyline au fer, hématéine-éosine-orange lente ; bleu polychrome ; bleu de méthylène boriqué et safranine.

Tissu conjonctif. — Méthodes de Van Gieson et de Unna.

Tissu adipeux. — Fixateurs osmiés.

Fibres élastique. — Orcéine lente-éosine-orange.

Plasmazellen. — Liquide de Pappenheim.

Qu'il nous soit encore permis d'adresser nos remerciements à à notre dévoué collaborateur, Maurice Paillard, dont la compétence toute particulière dans les méthodes de technique, a été pour nous un aide si précieux, pendant les instants trop courts passés dans le laboratoire de notre dévoué Maître M. le Dr Siredey.

Observation I

Mme B..., âgée de 67 ans, se présente à la Consultation de M. le Dr Béclère, le 8 juin 1906. Elle est atteinte d'un cancer ulcéré du sein droit, et désire se faire traiter par la radiothérapie.

Son histoire clinique se résume de la façon que voici :

Il y a quatre ans, la malade remarqua, tout à fait par hasard, en palpant la région mammaire, l'existence d'une petite masse dure au palper, mobile, du volume d'une noix, qui siégeait dans la profondeur de la glande, au-dessous de l'aréole du mamelon droit.

Cette petite tumeur parfaitement indolore, grossit très rapidement en quelques mois, à la suite d'un traumatisme porté sur la région du sein. L'augmentation de volume alla ensuite progressant, puis une ulcération se forma à quelques millimètres du mamelon droit. A partir de cette époque, les douleurs devinrent si vives, qu'elles provoquèrent à plusieurs reprises des tentatives de suicide de la part de la malade.

Le jour où Mme B... se présente à la consultation, nous constatons l'existence d'une vaste ulcération qui envahit le sein depuis le mamelon jusqu'au sillon pectoro-deltoïdien et mesure dans son ensemble la largeur d'une paume de main.

Ses bords festonnés, sinueux, de couleur rouge vif, saignent facilement au toucher et dépassent de quelques millimètres seulement les tissus environnants. Toute la région voisine est indurée, sur une étendue de deux à trois centimètres.

La surface ulcérée, sanieuse, bourgeonnante par places, est le siège d'un suintement séro-purulent, qui répand une odeur assez forte. Toute cette masse, dure au palper, peu épaisse, surtout étendue en surface, est parfaitement mobilisable sur l'aponévrose du grand pectoral.

Les ganglions du creux axillaire sont indurés, par contre le creux sus-claviculaire paraît être absolument indemne.

A part les douleurs locales intolérables, l'état général de la malade est satisfaisant, il n'existe nulle part de signes de généralisation. Il s'agit donc là d'un cas relativement favorable pour le traitement radiothérapique, puisque la malade refuse toute intervention sanglante.

Le traitement radiothérapique confié aux soins de M. le Dr Belot, est commencé le 9 juin : dans une première séance, la surface ulcérée reçoit une quantité de rayons X égale à 4 unités H ; les rayons, correspondant d'après la longueur de l'étincelle équivalente au n° 8 du radiochromomètre de Benoist. La malade revient

ensuite très régulièrement chaque semaine se faire traiter, à jour fixe : on irradie tour à tour les différentes zones de l'ulcération qui reçoit ainsi à chaque séance une dose équivalant à 3 unités H.

Dès la troisième semaine, les douleurs deviennent très supportables, le fond sanieux de la plaie se déterge et les bords de l'ulcération tendent à s'aplanir, malgré la persistance de l'induration dans les régions voisines.

A la fin de la septième semaine, l'ulcération a diminué d'étendue, le fond rosé présente une surface granuleuse, les bords entièrement aplanis par places, semblent s'épidermiser, leurs contours sont plus réguliers, mais encore rouges, sans qu'il existe cependant de signes de radiodermite.

Nous revoyons la malade à la fin du mois d'août : l'ulcération est en voie de réparation rapide, de plus en plus réduite, avec une surface complètement nettoyée et des bords aplanis. D'après l'aspect macroscopique, la cicatrisation se fait dans d'excellentes conditions.

A la fin du mois de septembre, la surface ulcérée ne présente plus que les dimensions d'une pièce de cinq francs. Nous ajouterons cependant qu'à partir de cette époque, les progrès de la cicatrisation, si rapides pendant les trois premiers mois du traitement, subissent un temps d'arrêt et restent stationnaires sans qu'il soit possible d'en donner la raison.

Avant de commencer le traitement, nous avons prélevé aux dépens du bord de l'ulcération, un fragment de néoplasme qui comprenait à la fois des parties saines et ulcérées.

Dans la région cliniquement saine, l'épithélium se présente avec ses assises normales : couche cornée peu épaisse ; trois à quatre assises de cellules à éléïdine ; les cellules du corps muqueux disposées sur une vingtaine de rangées, reposent directement sur l'assise génératrice. Les papilles du derme sont très

nettement indiquées : çà et là quelques formations glandulaires et follicules pileux.

Au milieu du tissu conjonctif dermique, assez lâche dans la région superficielle, se remarque une très légère réaction inflammatoire, qui s'étend même à une certaine distance de l'ulcération. Quelques cellules lymphatiques s'essaiment entre les mailles du réseau ; les capillaires sont dilatés ; nulle part on ne trouve de cellules cancéreuses.

Dans la région ulcérée, un lascis fibrineux recouvre directement le derme. Il contient quelques amas d'hématies, des cellules lymphatiques et des microorganismes qui prennent le Gram.

Au niveau du derme, l'infection en surface de la tumeur donne lieu à une réaction inflammatoire si intense, que l'infiltration lymphatique forme par places, de véritables nappes de polynucléaires.

Dans cette région superficielle, on rencontre quelques-unes des formations cancéreuses que nous allons retrouver dans la profondeur avec la disposition caractéristique de l'adéno-cancer du sein.

Le néoplasme forme de longues files de cellules épithéliales, séparées par des travées conjonctives assez lâches : quelques boyaux cancéreux, composés de deux à trois rangs de cellules, s'effilent à leur extrémité, et s'enfoncent entre les faisceaux du tissu fibreux, alors que d'autres se renflent et forment des îlots qui rappellent les acini glandulaires. Leurs cellules cancéreuses sont d'ailleurs assez régulières, plus ou moins tassées, avec un protoplasma, un noyau, et des nucléoles qui prennent bien les colorants. Quelques-unes en état de division possèdent un gros noyau clair, avec réseau chromatinien distinct ; d'autres rencontrées au centre des îlots cancéreux ont un protoplasma plus pâle, moins abondant, et paraissent être en voie de dégénérescence spontanée.

Au cours du traitement radiothérapique, il nous a été possible

de prélever sur la tumeur, trois biopsies, à intervalles irréguliers.

La première eut lieu le 10 juin, vingt-quatre heures après la première séance d'irradiation et porta sur deux bourgeons néoplasiques saillants, faciles à détacher, qui avaient absorbé une quantité de rayons X égale à 4 unités H.

Les résultats de ce premier examen nous montrent qu'il ne s'est produit aucune modification appréciable dans l'architecture générale du néoplasme. Le chorion dépourvu d'épiderme, est à nu sous une mince couche de fibrine, qui contient encore quelques microorganismes et cellules lymphatiques. Un fait cependant attire notre attention ; ce sont des phénomènes congestifs très marqués sur les différents points de la coupe successivement envisagés. Les capillaires dilatés sont bourrés d'hématies ; celles-ci ont même quitté les vaisseaux pour se répandre par petits groupes entre les faisceaux conjonctifs du derme, qu'elles dissocient. La réaction inflammatoire est aussi intense ; cependant les nappes de polynucléaires sont moins nettement circonscrites, plus diffuses, plus infiltrées, et se rencontrent jusque dans les couches profondes de l'hypoderme, dans le voisinage des boyaux cancéreux.

Ceux-ci ne présentent aucune modification appréciable ; mêmes formes cellulaires, même puissance de coloration de leurs noyaux ; on voit même très nettement des figures de karyokinèse, comme dans les coupes non traitées.

En somme, vingt-quatre heures après l'absorption de 4 unités H, nous ne pouvons signaler comme modifications histologiquement appréciables, qu'une congestion intense avec dilatation des capillaires et petits foyers hémorrhagiques disséminés entre les faisceaux conjonctifs du chorion.

Le vingt-deuxième jour du traitement, après la troisième séance

d'irradiation, une biopsie fut pratiquée sur la région ulcérée qui s'était détergée et commençait à se réparer. La surface irradiée avait jusqu'ici absorbé 10 unités H.

Un premier fait mérite d'être signalé : toute la région superficielle du derme, sur une étendue en profondeur de quatre à cinq millimètres est totalement dépourvue d'éléments cancéreux. Un peu plus profondément et suivant une ligne d'ailleurs très irrégulière, ceux-ci se retrouvent, mais très modifiés. Les cylindres épithéliaux primitifs ont subi une fragmentation des plus nettes : à la place de travées de trente à soixante cellules néoplasiques, nous ne rencontrons plus maintenant que des îlots segmentés de dix, cinq, et même des groupes de deux à trois éléments cellulaires. Leurs cellules sont à différents stades de dégénérescence ; au milieu du protoplasma granuleux, mal coloré, sans limites bien distinctes, on retrouve un noyau généralement gonflé, pâle et mal dessiné. Quelques-uns, uniformément granuleux, ne montrent aucun réseau chromatinien net ; d'autres très chromatophiles, rétractés sur eux-mêmes, paraissent appartenir à des cellules moins altérées.

En quelques points, des îlots de trois à quatre éléments présentent déjà une dégénérescence vacuolaire au début. La formation de ces vacuoles ne semble du reste pas livrée au hasard ; car on les rencontre le plus souvent, soit dans le voisinage immédiat du noyau qu'elles finissent par contenir tout entier, soit à la partie excentrique de la cellule qu'elles envahissent peu à peu dans sa totalité, en progressant de la périphérie vers le centre.

Dans toutes nos coupes il n'existe aucune trace de dégénérescence graisseuse, et sur les cellules qui paraissent le moins altérées, les figures de karyokinèse sont devenues extrêmement rares.

Du côté du derme, la réaction inflammatoire est encore intense, surtout au pourtour des formations cancéreuses qui paraissent

attirer tout particulièrement les phagocytes. Quelques cellules conjonctives embryonnaires peuvent déjà se reconnaître, et les faisceaux conjonctifs adultes plus serrés, occupent une place beaucoup plus considérable sur la préparation.

Il est encore un point à signaler ; la dégénérescence des cellules cancéreuses semble devancer la réaction du tissu conjonctif. En effet, les lacunes créées par la disparition des éléments néoplasiques ne sont pas immédiatement comblées par les formations conjonctives ; çà et là, on rencontre en différents points du champ microscopique, des espaces lacunaires autour des débris cancéreux ; simples fentes ou cavités de dimensions très variables qui restent parfaitement claires lorsqu'elles ne sont pas envahies par les éléments migrateurs phagocytaires.

En d'autres points des coupes, nous avons reconnu la présence de certaines formes spéciales de mononucléaires, les plasmazellen, si fréquemment observés dans les tissus qui sont le siège de réaction inflammatoire chronique. Ces cellules si facilement reconnaissables sur les coupes colorées au Pappenheim, forment dans le cas qui nous occupe, des groupes de dix à trente éléments. Ces amas s'insinuent entre les segments des travées épithéliales, les refoulent, les dissocient et préparent ainsi la voie aux phagocytes qu'ils entraînent à leur suite.

Nous ne dirons que peu de chose des vaisseaux sanguins qui ont une structure normale, mais qui restent béants, dilatés et remplis d'hématies. Quelques foyers hémorrhagiques se retrouvent encore, mais ils paraissent être de formation toute récente.

Une troisième biopsie faite après la septième séance d'irradiation, nous permit d'étudier les tissus du fond même de l'ulcération, qui avaient reçu jusqu'à ce jour, à peu près 20 unités H.

On peut distinguer sur cette biopsie deux zones superposées très différentes.

La zone superficielle contient des faisceaux conjonctifs serrés, entrecroisés en tous sens, comme dans une cicatrice. De nombreuses fibrilles conjonctives embryonnaires s'y rencontrent, mais ce sont surtout les fibres élastiques qui prédominent, car sur les préparations à l'orcéine, leur nombre considérable masque les autres éléments.

Les vaisseaux à parois presque normales, légèrement épaissies, laissent voir un endothélium froncé qui rétrécit la lumière du conduit : aucun d'eux n'a donné naissance à de nouveaux foyers hémorrhagiques. Une infiltration lymphatique discrète s'observe encore autour des vaisseaux sanguins.

Nous ferons remarquer que dans toute cette zone superficielle et sur une profondeur de 10 millimètres, il est impossible de retrouver la trace des cellules cancéreuses. En quelques points très rares, l'écartement des fibres conjonctives ménage encore des interstices où l'on peut distinguer de petites masses pâles, faiblement colorées par l'éosine, sans noyaux ni vacuoles. S'agit-il réellement de reliquats cancéreux ? Il est d'autant plus difficile de l'affirmer que nous ne retrouvons aucune forme de transition nette entre ces corps protoplasmiques de la zone superficielle et les formations cancéreuses de la région profonde.

Cette dernière est encore remarquable par sa richesse en fibres élastiques. Les préparations de l'orcéine donnent à la coupe un aspect général sombre, parsemé de taches plus claires qui représentent les formations néoplasiques dégénérées. Il ne s'agit plus, en effet, de cellules cancéreuses distinctes, mais de blocs protoplasmiques au milieu desquels chaque élément a perdu son individualité. Quelques noyaux encore clairs, criblés de vacuoles, tranchent sur cette masse homogène qui, dans les plus gros amas, doit être encore constituée par une dizaine de cellules. En d'autres points, se voient des groupes de quelques éléments avec un noyau petit, très foncé, en tache d'encre. Ce sont des cellules cancéreuses

au repos, sans altérations apparentes, simplement réduites dans leur activité biologique, car aucune d'elles ne montre de figures de karyokinèse.

Dans toute cette zone profonde, la réaction phagocytaire est encore nettement caractérisée par la présence des mononucléaires, plasmazellen et polynucléaires, qui se cantonnent au pourtour des îlots nécrosés. Les vaisseaux sanguins sont aussi nombreux : presque tous sont indemnes, sans épaississement de leurs tuniques, sans endartérite oblitérante : on ne constate nulle part de foyers hémorrhagiques.

L'étude de cette dernière série de coupes nous permet de conclure qu'une quantité de rayons X égale à 20 unités H, répartie sur sept semaines de traitement, est suffisante pour provoquer les modifications que voici :

Dans la région superficielle, et jusqu'à une profondeur de 10 millimètres, disparition totale des cellules cancéreuses au milieu d'un tissu conjonctif transformé en tissu cicatriciel.

Dans la région profonde : dégénérescence des cellules cancéreuses en certains points ; persistance en des points voisins, de ces mêmes cellules sous forme d'éléments au repos, diminués de volume, altérés dans leur forme et probablement modifiés dans leur activité biologique.

Observation II

Mme T..., âgée de 52 ans, entre le 25 mai 1907, salle Grisolle, pour y faire traiter par la radiothérapie un cancer ulcéré du sein gauche.

Elle attribue l'origine de sa tumeur à des traumatismes répétés de la région mammaire, qui remontent à trois ans. A cette époque se forme dans l'épaisseur du sein, une petite masse lobu-

lée, de consistance élastique, grosse comme une amande, absolument indolore, qui attire l'attention de la malade. En même temps de petites hémorrhagies se font à plusieurs reprises par le mamelon.

La tumeur augmente progressivement de volume et dans des proportions énormes, au point d'atteindre rapidement les dimensions d'une tête de fœtus. La peau s'ulcère même en plusieurs endroits, et l'une de ces pertes de substance provoque, le 1er mai 1907, une hémorrhagie beaucoup plus abondante, qui laisse la malade pâle, anémiée, très affaiblie.

Le jour où Mme T... se présente à la consultation, le 25 mai 1907, le sein est envahi en totalité par le cancer. Il forme une masse lobulée volumineuse, ulcérée, de consistance assez molle, très bourgeonnante, saignant facilement, et dont le suintement continu et fétide traverse en très peu de temps les pansements les plus épais.

La tumeur à nu forme une surface ulcérée de très grandes dimensions, qui s'étend depuis le sillon sous-mammaire jusque dans le voisinage du creux de l'aisselle, et ne mesure pas moins de 22 centimètres d'étendue. Seuls les bords de l'ulcération, légèrement surélevés, sont indurés, recouverts de croûtes et de bourgeons néoplasiques autour desquels la peau est le siège d'une vive rougeur.

Les ganglions axillaires sont pris en masse et déterminent par compression, la formation d'un œdème blanc et mou, avec vascularisation anormale de l'avant-bras gauche ; quelques phlyctènes s'observent même sur la face dorsale de la main.

L'examen du poumon nous permet de constater que le murmure vésiculaire est aboli à la base du poumon gauche, et la ponction exploratrice retire, en effet, un liquide hémorrhagique qui prouve l'envahissement des plans profonds par la tumeur cancéreuse.

Toute cette région du reste est le siège de douleurs très vives.

Le cas jugé inopérable est néanmoins confié au traitement radiothérapique, avec l'unique intention de calmer les douleurs intolérables et de permettre à la malade de terminer son existence dans une accalmie relative.

M. le Dr Haret commence le traitement le jour même de l'entrée, 25 mai 1907. La surface ulcérée reçoit une première dose massive de 8 unités H, puis est laissée au repos pendant 15 jours. Le traitement est ensuite repris d'une façon très régulière, chaque semaine, à jour fixe, et continué à raison de 3 unités H par séance.

Un mois après, la douleur s'est amendée, l'œdème du bras a même complètement disparu. Les mois suivants, la surface ulcérée s'est comblée dans son tiers supérieur : dans cette région, les bords se sont nettoyés, aplanis et rapprochés ; plus bas, l'ulcération est en bonne voie de cicatrisation, seule la partie inférieure reste stationnaire et paraît ne retirer aucun bénéfice du traitement. Malheureusement l'état général de la malade s'altère progressivement, les forces diminuent, et elle succombe à des complications pleuro-pulmonaires, le 4 mai 1908.

Nous avons pratiqué sur la tumeur trois biopsies. La première avant tout traitement, destinée à nous servir de terme de comparaison. La deuxième, après la seconde séance de traitement ; la troisième, après la huitième séance du traitement radiothérapique.

Le premier fragment prélevé avant traitement, sur le bord de l'ulcération, comprend à la fois une zone épidermisée et une zone ulcérée.

Dans la première région, l'épiderme est normal ; il s'amincit peu à peu par disparition de ses différentes couches, jusqu'au niveau de l'ulcération, où brusquement les huit ou dix dernières

assises de cellules malpighiennes disparaissent d'un coup. La couche cornée flottante, recouverte de fibrine, s'affaisse alors brusquement et vient affleurer le derme, dont elle n'est séparée que par quelques foyers hémorrhagiques récents. Plus loin le derme est à nu. C'est à ce niveau que se trouvent de véritables lacs sanguins, et de nombreux polynucléaires, le tout emprisonné dans un épais réseau de fibrine.

Sur cette zone ulcérée, les fibres conjonctives dissociées par la sérosité forment une trame assez lâche, où abondent les cellules lymphatiques migratrices et les hématies. Les vaisseaux y sont particulièrement nombreux, dilatés et gorgés de sang. En s'éloignant de la superficie, les polynucléaires diminuent de nombre : par contre, les fibres conjonctives se ramassent et se disposent en faisceaux, de façon à constituer un tissu alvéolaire, au milieu duquel sont essaimés les éléments néoplasiques. Le squelette de ces alvéoles est formé de fibres conjonctives serrées qui circonscrivent une loge primaire. Celle-ci se trouve subdivisée à son tour, par de fines travées conjonctives en loges secondaires et tertiaires. C'est dans ces alvéoles que sont disposés des îlots de cellules cancéreuses que l'on rencontre groupées par amas arrondis de quinze à trente éléments. Tous, présentent un aspect général mûriforme, et viennent s'adosser par leurs cellules périphériques, contre la charpente fibreuse.

Les cellules qui entrent dans la composition de ces îlots sont irrégulièrement polygonales par pression réciproque : leur protoplasma très franchement chromatophile entoure un noyau généralement arrondi, qui occupe toujours le centre de la cellule. Quelques-uns de ces noyaux plus volumineux et plus clairs, laissent facilement voir leur réseau chromatinien, et appartiennent à des cellules en état d'activité ; nulle part, il n'existe de vacuoles protoplasmiques. Sur quelques-uns des îlots les plus riches en cellules, on retrouve néanmoins des éléments à proto-

plasma pâle et à noyau petit, peu visible, granuleux ; ce sont des cellules en voie de régression spontanée.

La seconde biopsie faite quelques jours après la seconde séance d'irradiation (11 unités H), c'est-à-dire au cours de la troisième semaine du traitement, nous permet de signaler les modifications suivantes :

Sur l'épiderme, on ne constate de lésions que sur le corps muqueux de Malpighi et sur l'assise génératrice. Les cellules présentent, par places, des zones de nécrose caractérisées par la pâleur du protoplasma, le gonflement du noyau, l'effacement des prolongements anastomotiques et l'apparition de vacuoles surtout périnucléaires.

La charpente fibreuse du derme présente encore la même architecture. La trame en est assez lâche ; on distingue cependant déjà quelques fibres conjonctives embryonnaires avec leurs noyaux allongés en forme de bâtonnet assez fortement coloré, et quelques fibres élastiques sinueuses encore peu abondantes. Par contre, le nombre des capillaires a augmenté ; presque tous sont béants et bourrés d'hématies. Dans ces coupes, il n'existe pas à proprement parler d'hémorrhagie diffuse, mais des amas d'hématies, véritables caillots de formation récente, ramassés en trois gros foyers sur l'un des points du champ microscopique. On peut même voir une vaste nappe hémorrhagique qui a séparé sur une vaste étendue l'épiderme du derme.

Les cavités alvéolaires sont presque partout agrandies ; il semble s'être produit dans les alvéoles une transsudation séreuse, un véritable œdème qui refoule les îlots cancéreux contre une des parois de l'alvéole, et tasse les éléments les uns contre les autres ; sur d'autres points, les îlots occupent encore le centre de l'alvéole, mais la sérosité les entoure de toute part, les comprime, rapproche leurs éléments qui perdent leur forme

arrondie et deviennent polygonaux par pression réciproque.

Dans les parties les plus superficielles de la coupe, les îlots cancéreux ont totalement disparu et les alvéoles restent inhabitées.

Dans la zone profonde, ces mêmes îlots néoplasiques subsistent encore, mais il est possible de rencontrer, même entre deux groupes de cellules cancéreuses normales, un îlot en dégénérescence qui présente les modifications suivantes : sa forme n'est plus arrondie mais sinueuse avec des incisures claires qui répondent à l'emplacement des cellules dégénérées. En effet, sur les préparations à l'hématéine-éosine, les cellules dégénérées restent claires, et si l'on se sert du fort grossissement, on reconnaît que le protoplasma de la cellule prend d'abord l'aspect granuleux, et que son noyau gonflé se distingue de moins en moins nettement.

La topographie des lésions est du reste des plus variables. Sur quelques îlots, la nécrose débute par les cellules périphériques ; sur d'autres, c'est en plein centre que la mortification se produit tout d'abord, aux dépens de quelques cellules qui laissent à leur place une cavité parsemée de débris cellulaires. Enfin suivant un troisième type il existe un mode de dégénérescence en damier avec zones alternativement claires et sombres. Nous tenons à faire remarquer que ces îlots de cellules néoplasiques en voie de disparition sont disséminés au milieu d'amas cancéreux normaux, qui présentent tout au plus des noyaux rétractés, bien colorés, comme dans toute cellule en état de repos.

La troisième biopsie pratiquée huit semaines après le début du traitement (26 unités H), montre des lésions beaucoup plus avancées.

La région soumise à l'examen est totalement dépourvue d'épiderme. Le derme et l'hypoderme sont constitués par une char-

pente fibreuse très épaissie, à faisceaux directement entrecroisés formés de fibres élastiques et de fibres conjonctives embryonnaires. Dans les mailles du réseau, se voient de nombreuses cellules lymphatiques migratrices représentées par des mononucléaires et des polynucléaires. Parmi ces derniers, nous devons signaler la présence de quelques éosinophiles répartis au hasard du champ microscopique ; leur nombre paraît dépasser de beaucoup le pourcentage normal. Il est cependant difficile de savoir s'il s'agit là réellement d'une action spécifique des rayons X, car aucun examen hématologique n'a été fait sur la malade au cours du traitement radiothérapique. Quelques mononucléaires se rencontrent par endroits, mais les plasmazellen sont rares, disséminés, et ne forment pas de ces amas compacts que nous avons retrouvés sur d'autres tumeurs. Les vaisseaux sanguins abondants, comprennent quelques capillaires embryonnaires : d'autres adultes, ont une paroi très nettement épaissie.

Le tissu fibreux a envahi même les régions profondes du derme ; les alvéoles de la superficie n'existent plus, en effet, que sous forme d'espaces lacunaires qui n'ont pas encore été entièrement comblés par la prolifération du tissu embryonnaire. Quelques-unes de ces fissures renferment encore des mononucléaires qui ont dû jouer un rôle important dans la réparation des tissus.

Au-dessous de cette épaisse zone fibreuse, nous retrouvons dans la partie profonde des préparations, la disposition caractéristique de la tumeur primitive non irradiée ; ce sont encore les mêmes alvéoles contenant les mêmes îlots de cellules cancéreuses. Néanmoins la réaction proliférante du tissu conjonctif s'est fait sentir jusque dans cette région profonde, car les alvéoles sont de petites dimensions par rapport aux parois fibreuses très épaisses qui les circonscrivent. Les groupes cellulaires ne dépassent pas dix à vingt éléments cancéreux ; quelques-uns même n'en renferment

qu'une dizaine qui prennent encore bien les colorants, mais sur lesquels il est impossible de retrouver des figures de division.

En somme les modifications histologiques les plus intéressantes à signaler sur ces préparations sont les suivantes :

Après trois semaines de traitement, l'épithélium présente des lésions de dégénérescence qui portent, à la fois, sur le corps muqueux de Malpighi et sur l'assise génératrice.

Dans la région du derme apparaît un œdème qui distend les alvéoles de la tumeur et comprime les éléments néoplasiques. Les cellules cancéreuses des îlots les plus superficiels disparaissent entièrement. Les îlots de la zone profonde sont isolément atteints de dégénérescence au milieu d'autres formations qui restent inaltérées. Dans tous ces cas la dégénérescence frappe successivement chaque cellule ; on n'assiste donc pas à la disparition des limites cellulaires, ni à la transformation de ces îlots néoplasiques en blocs protoplasmiques homogènes parsemés de noyaux, disposition si fréquente dans l'adéno-cancer. Les parois vasculaires restent intactes au milieu du tissu conjonctif qui commence à proliférer.

Au bout de huit semaines (26 unités H), la prolifération du tissu conjonctivo-élastique, qui a fait disparaître les alvéoles de la région superficielle, envahit à son tour les parties profondes de la tumeur. Toutes les formations cancéreuses ont disparu sur une profondeur de vingt-cinq millimètres. A trois centimètres de la surface il est possible de retrouver le type primitif de la tumeur non traitée, toutefois les éléments néoplasiques qui entrent dans la constitution des îlots sont à l'état de repos et ne présentent aucune figure de division.

Observation III

Madame B..., âgée de 66 ans, se présente à la Consultation de Radiothérapie du Dr Béclère, le 31 juillet 1906.

Elle porte une tumeur ulcérée de la région sternale, récidive d'un néoplasme du sein pour lequel deux interventions chirurgicales successives ont été faites en province.

C'est en 1903, que la malade remarqua par hasard en faisant sa toilette, la présence d'une petite masse assez dure, indolore, qui siégeait dans l'épaisseur de la glande mammaire gauche. La tumeur s'était développée lentement aux dépens d'une très ancienne cicatrice de la région, consécutive, disait-elle, à un abcès du sein. Cette masse grossit progressivement, et s'accompagna bientôt de douleurs vives, lancinantes, continues, avec irradiations pénibles dans le bras gauche.

Inquiète, la malade consulta à l'Isle-sur-Doubs, son médecin habituel qui constata dans le sein gauche l'existence de noyaux que Madame B... avait méconnus. Quelques jours plus tard, l'intervention sanglante était décidée, et le chirurgien enlevait à la fois, la totalité du sein gauche et le paquet ganglionnaire de l'aisselle.

Depuis lors l'état général était redevenu satisfaisant, lorsqu'il y a un an, le sein droit fut envahi à son tour. Il s'était formé à peu de distance du mamelon, deux petites tumeurs, dures à la palpation, mobiles sur les plans profonds, assez douloureuses à la pression. L'accroissement rapide de volume de ces deux tumeurs et l'apparition d'autres noyaux rendirent bientôt nécessaire une seconde intervention chirurgicale. On fit encore une amputation très large du sein droit et l'on comprit en même temps dans la masse, les ganglions axillaires correspondants qui paraissaient

cependant indemnes. Réunion par première intention ; suites absolument normales.

Deux mois plus tard les crises douloureuses reparurent presque aussi vives qu'avant la première intervention chirurgicale ; en même temps se développait, aux dépens de la seconde cicatrice, une nouvelle masse néoplasique qui gagnait rapidement la ligne médiane et envahissait la région sternale. C'est alors que la malade vint à Paris, décidée à essayer l'action du traitement radiothérapique.

Elle se présente à la Consultation du Dr Béclère le 31 juillet 1906.

L'examen clinique de la malade révèle l'existence d'une masse dure, étalée, située un peu en dehors et à droite du sternum, masse adhérente aux plans profonds, presque uniquement développée en surface. Cette infiltration en nappe très étendue, atteint en haut la clavicule droite, et mesure onze centimètres de hauteur sur neuf de largeur : son épaisseur dépasse à peine un et demi à deux centimètres. Une peau fine, amincie et adhérente, recouvre la région qui ne présente qu'une petite ulcération dont les dimensions atteignent celles d'une pièce de deux francs.

La malade est confiée au Dr Belot qui commence le traitement radiothérapique le 31 juillet. Dès la deuxième séance, les douleurs ont presque complètement disparu. Les semaines suivantes la malade revient très régulièrement à jour fixe, et à chaque séance elle reçoit une quantité de rayons X égale à 4 unités H.

Le 12 décembre 1906, il existe une grande amélioration locale ; la tumeur ne mesure plus que six centimètres de hauteur sur cinq de largeur ; son épaisseur moyenne ne dépasse certainement pas un demi-centimètre ; l'ulcération en voie de réparation rapide atteint à peine un demi-centimètre de diamètre. Mais à ce moment apparaît une légère réaction inflammatoire de la peau, et le traitement radiothérapique doit être momentanément suspendu.

A cette époque, l'état général de la malade était des plus satisfaisants, le sommeil avait reparu, les forces et l'embonpoint étaient revenus, et des douleurs si vives du début, il ne subsistait qu'une légère sensation du picotement qui avait pour siège la petite ulcération.

Au cours de la première série de séances radiothérapiques, nous avons pratiqué sur cette malade, trois biopsies, à intervalles irréguliers. Le premier prélèvement fait avant traitement et destiné à nous servir de terme de comparaison, porta sur un noyau hémisphérique, saillant, dépassant de cinq à six millimètres, les régions voisines, et entièrement recouvert d'épiderme.

Sur cette biopsie, l'épithélium ne présente aucun caractère anormal ; seules les papilles du derme sont mal dessinées. Les cellules de l'assise génératrice sont en état de prolifération active, comme en témoignent les nombreuses figures de karyokinèse. Elles ne sont cependant pas partout perpendiculaires à la basale, mais plus ou moins imbriquées et parfois disposées sur deux ou trois rangs.

Dès que l'on examine les régions même superficielles du derme, les formations néoplasiques apparaissent immédiatement extrêmement abondantes. Ce sont, pour la plupart, des cordons épithéliaux pleins, des cylindres allongés, irrégulièrement sinueux, qui refoulent et dissocient les fibres conjonctives de la charpente fibreuse. Ils s'anastomosent, donnent naissance à des prolongements diversement ramifiés. En d'autres points de la coupe se voient des groupes de dix à vingt cellules, formant des lobules sans cavité centrale. Toutes ces formations néoplasiques s'appuient directement sur le stroma, sans interruption de basale.

Les cellules cancéreuses, de volume moyen, généralement arrondies ou prismatiques, se colorent bien. Sur quelques-unes, le noyau encore petit, très foncé, appartient à des cellules jeunes ;

d'autres plus clairs et plus volumineux, laissent voir très facilement leur réseau chromatinien ou leurs nucléoles.

Toutes ces formations épithéliales extrêmement abondantes ont envahi le derme et laissent peu de place au tissu de soutènement. Quelques fibres conjonctives disposées en faisceaux servent d'appui aux rares vaisseaux sanguins rencontrés sur les coupes. Il n'existe que quelques cellules lymphatiques migratrices qui restent cantonnées autour des vaisseaux sanguins ou dans le voisinage des fentes lymphatiques.

Quatre semaines après le début du traitement radiothérapique, nous excisons dans la région voisine de l'ulcération, un noyau métastatique qui avait diminué de moitié, après avoir reçu une quantité de rayons X égale à 12 unités H. Nous y constatons les modifications suivantes.

Sous une couche cornée, légèrement œdématiée, l'épiderme présente plusieurs assises de cellules à éléïdine très riches en granulations pigmentaires. Le nombre des assises malpighiennes n'a pas diminué, mais, en certains points, il existe très manifestement des zones dégénérées. Ces zones forment, dans l'épaisseur du corps muqueux, des îlots de nécrose qui restent clairs et sont constitués de la façon que voici : au centre, des cellules à peine indiquées, sans prolongements unitifs ; le corps cellulaire est envahi par une énorme vacuole qui renferme le noyau gonflé et clair, ou les débris du filament chromatinien. A la périphérie, les cellules sont moins touchées. Leur protoplasma se colore mieux, mais le noyau déjà gonflé, sans réseau chromatinien net, est en état de dégénérescence granuleuse et forme tache claire au centre de la cellule. L'assise génératrice présente des lésions analogues : les cellules désorientées ne reposent plus directement sur la membrane basale. Sur les éléments les plus altérés, on ne voit une grande vacuole périnucléaire qui tend à envahir tout le

protoplasma ; sur d'autres cellules moins touchées, la chromatine a diffusé dans le protoplasma et ses débris donnent au corps cellulaire un aspect granuleux diffus. Nulle part, il n'existe de cellules en état de division.

Dans la région dermique, ce qui frappe tout d'abord, c'est la prolifération des éléments du tissu conjonctif et la régression des formations cancéreuses.

Il existe, en effet, un feutrage très épais, formé de fibrilles conjonctives embryonnaires, très riches en noyaux, tous allongés et bien colorés par l'hématéine. Ces éléments fibrillaires se disposent en petits faisceaux presque tous parallèles qui enserrent et étouffent les éléments néoplasiques. Les capillaires embryonnaires, déjà plus nombreux, presque tous dilatés contiennent encore des hématies et quelques cellules lymphatiques. On ne voit pas de vrais foyers hémorrhagiques, mais çà et là, quelques amas d'hématies libres dans le voisinage des vaisseaux sanguins. Quant à l'infiltration lymphatique, elle est encore discrète, et seulement représentée par des polynucléaires essaimés au hasard de la préparation, avec quelques rares mononucléaires et plasmazellen.

Les cylindres cancéreux sont en nombre restreint. Dans la région superficielle immédiatement sous-épidermique, il n'en existe plus trace.

Dans les régions profondes ils forment encore des travées de cellules disposées par files de dix à vingt éléments, mais ceux-ci ont subi des altérations diverses : en effet, les limites cellulaires sont à peine visibles, même à un fort grossissement, et le bloc protoplasmique homogène qui en résulte, se colore maintenant d'une façon diffuse et peu intense. Les noyaux rencontrés sur ces blocs sont pour la plupart gonflés et clairs et présentent des figures de dégénérescence granuleuse.

Dans toute cette région profonde, les diverses formations cancéreuses successivement envisagées, ne paraissent pas reposer di-

rectement sur le tissu conjonctif. Elles restent libres, tout au moins sur une des faces ou à leur extrémité, et plus particulièrement sur tous les points où la dégénérescence cellulaire s'exerce avec un maximum d'intensité. Il en résulte la formation de fissures, de lacunes qui restent claires, et dans lesquelles nous retrouvons les phagocytes attirés par les produits de cytolyse des cellules en dégénérescence.

La troisième biopsie pratiquée huit semaines après le début du traitement, porta sur la surface ulcérée qui était en voie de cicatrisation rapide.

La région examinée est encore dépourvue d'épiderme. Elle est protégée par une mince pellicule de fibrine qui contient des cellules lymphatiques et quelques rares cocci. Sur les limites extrêmes de la coupe, quelques amas d'hématies proviennent d'une hémorrhagie toute récente.

Le derme est formé d'un lascis très serré de fibres conjonctives adultes et embryonnaires, entremêlées de fibrilles élastiques. Quelques capillaires se reconnaissent à leur endothélium froncé, et leurs noyaux exubérants ont tendance à obstruer la lumière du conduit. Dans toute cette région superficielle, la réaction inflammatoire est encore vive, vraisemblablement entretenue par la légère infection en surface de l'ulcération. Tous les types de la série lymphatique s'y retrouvent ; mais les polynucléaires sont en majorité ; quelques-uns même sont chargés de granulations éosinophiles. Sur les coupes traitées au Pappenheim, on voit des plasmazellen presque toujours groupés en amas, qui se cantonnent dans les régions riches en éléments conjonctifs embryonnaires et plus particulièrement dans le voisinage des éléments cancéreux.

Ces éléments cancéreux ont complètement disparu de la région superficielle sur une étendue en profondeur de quinze millimètres environ. Il n'en reste plus aucune trace, si ce n'est, à la limite

des zones superficielle et moyenne, la présence de petits amas de protoplasma pâles et granuleux, sans noyaux, irrégulièrement déchiquetés, à peine colorables par l'éosine. Ces petits blocs généralement allongés, et compris entre l'écartement des fibrilles conjonctives néoformées, retiennent encore autour d'eux la réaction phagocytaire ; il s'agit donc là très vraisemblablement de débris de formations cancéreuses.

Dans la zone profonde, c'est-à-dire à quinze ou vingt millimètres de la surface, il existe à la fois des cylindres épithéliaux et des cellules néoplasiques isolées.

Les premiers sont encore constitués par une succession de huit à quinze cellules, avec des renflements et des étranglements successifs qui donnent au cylindre cancéreux un aspect moniliforme. Mais la présence d'espaces lacunaires péricancéreux, témoigne déjà de la disparition de quelques éléments de la travée. Ceux qui subsistent, présentent une variabilité très grande dans leur forme et leurs dimensions. On rencontre, en effet, de grandes cellules cancéreuses avec un gros noyau clair, qui voisinent avec de toutes petites cellules, à noyau très chromatophile, le volume de ces dernières atteignant à peine le quart des précédentes. Quelques cellules seulement ont subi des modifications de structure : protoplasma pâle et granuleux, noyau gonflé, clair, à réseau chromatinien indistinct. D'autres subissent déjà la dégénérescence vacuolaire, les vacuoles s'ébauchant presque toujours autour du noyau, sous forme d'un croissant qui envahit, peu à peu, tout le protoplasma cellulaire. Sur quelques éléments, un semis de fines granulations crible le corps de la cellule et lui donne un aspect mûriforme.

Quant aux cellules isolées, elles sont toutes de grande taille et se rencontrent plus particulièrement dans la profondeur. Leur protoplasma abondant se colore facilement, et leur noyau subit des modifications de forme à l'infini. Il est arrondi, ovalaire, en

forme de fuseau, de raquette, de massue, de cigare. Quelques-uns ont éclaté et leurs débris se retrouvent disséminés au milieu du protoplasma. D'autres au contraire, laissent voir un réseau chromatinien plus net et paraissent être sur le point de se diviser. Comme ces formes cellulaires de grandes dimensions ne se rencontrent pas sur la tumeur primitive, il est possible qu'elle résultent de l'action prolongée des rayonsX sur la tumeur cancéreuse.

Somme toute, nous pouvons conclure de l'étude de cette observation, qu'une dose de 12 unités H provoque : sur l'épithélium, la dégénérescence en îlot des cellules malpighiennes et l'altération profonde de l'assise génératrice ; sur le derme, la prolifération du tissu conjonctif sans réaction inflammatoire spéciale ; la disparition des éléments néoplasiques superficiels, sur une profondeur de cinq à huit millimètres, et la dégénérescence des travées épithéliales profondes à partir de cette limite.

La même prolifération du tissu conjonctif avec néoformation de capillaires embryonnaires, s'observe après huit séances d'irradiation de 3 unités H chacune. De plus les formations cancéreuses ont totalement disparu jusqu'à quinze et vingt millimètres de profondeur. Passée cette limite, elles ne se retrouvent plus que dans les zones profondes, sous forme de travées épithéliales dégénérées, ou d'éléments isolés, ces derniers avec des caractères un peu spéciaux qui rendent peut-être la cellule cancéreuse susceptible de mieux résister à l'action des radiations de Röntgen.

Observation IV.

M^me^ A..., âgé de 41 ans, se présente le 8 juillet 1905, salle Magendie, à la Consultation de Radiothérapie du D^r^ Béclère.

La tumeur du sein pour laquelle elle vient actuellement consulter, a débuté il y a environ quinze mois, par la formation d'un

petit noyau dur et allongé, du volume d'une amande, qui siégeait primitivement au niveau de la limite supéro-externe du sein gauche. La tumeur augmenta lentement et progressivement de volume, de façon à constituer six mois plus tard une masse assez dure, relativement mobile sur les plans sous-jacents, mais mal limitée, et qui envahit rapidement la région aréolaire. A sa surface, les téguments avaient conservé leur coloration normale ; la peau ne s'était pas ulcérée, mais elle était mince, adhérente à la tumeur et présentait le signe dit « de la peau d'orange ». C'est à cette époque tardive, qu'apparurent des douleurs lancinantes très pénibles, qui engagèrent la malade à consulter le Dr Peyrot.

Après examen de la tumeur, Mme A... fut admise à l'hôpital Lariboisière, et quelques jours plus tard, on pratiquait l'ablation du sein gauche et le curage de l'aisselle correspondante. Réunion par première intention ; suites normales.

Trois mois plus tard, le bras gauche devient le siège de vives douleurs qui s'étendent à toute la sphère du nerf cubital ; de plus la malade se plaint d'essoufflement, de gêne respiratoire, de dyspnée d'effort, et cependant ni l'auscultation ni la ponction exploratrice ne permettant de songer à un épanchement pleurétique.

Cinq mois après l'intervention, apparaît un premier noyau de récidive sous-cutané, à la partie supérieure de la cicatrice, tout près du creux de l'aisselle. Ce petit noyau cancéreux évolue rapidement, et la région thoracique voisine devient le siège d'un œdème léger qui envahit progressivement le bras gauche.

C'est alors, il y a de cela quatre mois, que l'on essaye pour la première fois, le traitement radiothérapique. Il est commencé à l'hôpital Lariboisière où la malade était hospitalisée, et se poursuit pendant six semaines, à raison de une séance tous les huit jours.

Au cours du traitement, d'autres métastases sous-cutanées ap-

parurent en des régions éloignées, et la malade quitta l'hôpital, découragée.

Deux mois plus tard, le 3 juillet 1905, Mme A... se présente à la Consultation du Dr Béclère, à l'hôpital Saint-Antoine.

Elle montre les trois noyaux cancéreux traités à Lariboisière : ils ont presque entièrement disparu sous l'influence du traitement radiothérapique. Deux autres sont restés stationnaires : par contre un troisième non traité, a continué à évoluer et s'est ulcéré. Ce dernier forme actuellement une petite ulcération peu profonde située sur la ligne médiane et qui mesure à peu près, les dimensions d'une pièce de deux francs.

L'examen des régions voisines nous montre qu'il existe encore une chaîne de gros ganglions durs et immobilisés dans le creux sus-claviculaire gauche, en même temps qu'un léger œdème du membre supérieur correspondant. La malade se plaint également de douleurs sciatiques qui déterminent une gêne de la marche et doivent être vraisemblablement rapportées à des métastases viscérales.

Malgré la gravité du cas, le Dr Belot veut bien essayer d'irradier la métastase ulcérée de la ligne médiane, avec l'unique intention de calmer les douleurs si vives, et d'apporter ainsi quelque soulagement à la malade.

Dans ce but, il commence le traitement radiothérapique le jour même, et fait absorber 5 unités H en une première séance. Le traitement est ensuite poursuivi pendant trois semaines, à raison de 3 unités H par séance, puis, brusquement interrompu au bout d'un mois, la malade ne s'étant plus représentée à la consultation.

Deux prélèvements du néoplasme ont été faits chez cette malade. Le premier porta sur l'un des noyaux métastatiques voisins de la cicatrice, traité pendant six semaines à l'hôpital Lariboisière. Depuis deux mois environ, tout traitement avait été in-

terrompu ; il était intéressant par conséquent de connaître l'état actuel des tissus autrefois traités.

La seconde biopsie fut faite après la troisième séance de radiothérapie commencée à Saint-Antoine par le Dr Belot.

La première biopsie nous a révéle des faits très curieux ayant trait aux modifications de la cellule cancéreuse.

Tout d'abord l'épiderme paraît profondément altéré. La couche cornée gonflée est séparée des premières assises épidermiques, par un espace lacunaire de dimensions variables suivant la région envisagée. Les cellules à éléïdine riches en pigment, prennent fortement les colorants, et reposent directement sur le corps muqueux atrophié. Celui-ci ne compte plus qu'une dizaine d'assises cellulaires. Les plus superficielles ne présentent aucune lésion de dégénérescence, mais leurs prolongements anastomotiques sont à peine visibles. La couche moyenne des cellules malpighiennes est réduite à quelques cellules polygonales lâchement unies, avec çà et là, quelques cavités dont les dimensions sont à peu près celles d'une cellule ordinaire. Par contre, l'assise génératrice est complètement désorientée. Ce ne sont plus comme sur l'épithélium normal, des cellules cylindriques ou prismatiques, tassées et serrées les unes contre les autres, mais des éléments dissociés qui laissent entre eux des espaces vides, au niveau desquels la basale vient affleurer l'assise des cellules à piquants. Cependant il n'existe aucune trace actuelle de dégénérescence vacuolaire ou granuleuse sur cette assise profonde. Quelques noyaux il est vrai, sont clairs, mais leur réseau chromatinien est net et nullement altéré. Sur la majorité des cellules, les noyaux sont petits, occupent l'un des pôles de l'élément et paraissent être en état de repos.

Dans la région du derme, le stroma est uniformément formé de fibres conjonctives disposées en faisceaux parallèles, avec de

nombreuses fibres élastiques, le tout formant un fin réticulum à mailles serrées, dans lequel on note la présence de quelques rares cellules lymphatiques migratrices. Il existe peu de vaisseaux sanguins : ce sont pour la plupart des capillaires de grande taille aplatis, sans aucun épaississement de leur paroi, et dont la cavité contient encore quelques groupes d'hématies. Nulle part on ne retrouve l'existence d'hémorrhagies récentes ou anciennes.

Les modifications les plus remarquables portent sur les cellules cancéreuses. Leur répartition au milieu des fibrilles du derme, présente ici une disposition un peu spéciale. Elles se rencontrent à tous les étages de la coupe, aussi bien dans les zones superficielles que dans les régions profondes ; elles sont cependant plus nombreuses dans l'hypoderme, au niveau duquel nous les retrouvons avec leurs caractères typiques. Il ne s'agit pas là, de boyaux épithéliaux ni de formations arrondies rappelant un acinus glandulaire, mais d'une infiltration carcinomateuse diffuse du derme, par des éléments isolés ou groupés en amas de trois à quatre cellules tout au plus.

Les cellules néoplasiques isolées, qui sont en grande majorité, offrent des dimensions très variables. A côté d'éléments cellulaires de taille moyenne, on en trouve de beaucoup plus petits dans lesquels un noyau foncé occupe à lui seul, presque toute l'étendue de la cellule. Quelques-unes ont conservé leur forme arrondie ; sur d'autres, les limites sont peu nettes, mal dessinées ; d'autres encore, avec un protoplasma légèrement frangé, prennent sous l'objectif, l'aspect de cellules étoilées. Des modifications analogues s'observent sur leur noyau. On peut en rencontrer en état de division avec un réseau chromatinien finement coloré, qui prend un aspect coralliforme : mais sur la plupart des cellules, le noyau condensé, petit, reste à l'état de repos.

A côté de ces cellules néoplasiques isolées, il existe des formes plus rares qui se présentent alors avec des caractères bien spé-

ciaux. Ce sont d'énormes cellules, véritables amas de protoplasma, uniformément colorés, à contours parfaitement limités, et dans lesquels on rencontre plusieurs noyaux. Nous avons eu, et nous aurons encore l'occasion de signaler, à la suite de quelques séances d'irradiation, un mode de dégénérescence spécial des travées épithéliales, caractérisé par l'effacement des limites cellulaires et la transformation des cylindres cancéreux en blocs protoplasmiques indivis, qui donne à ces amas l'aspect de myéloplaxes. Mais dans tous nos examens, les noyaux ont respectivement conservé leur emplacement primitif, et semblent répartis au hasard, sur toute l'étendue de ces blocs homogènes.

Au contraire, dans le cas très particulier qui nous occupe, les noyaux sont disposés comme dans une cellule géante : au nombre de deux à sept, ils se réunissent en un point excentrique de la masse, occupant presque toujours le pôle le plus large de la cellule. Leur volume très variable, est en général inférieur à celui des cellules isolées, et leur forme arrondie ou ovalaire, ne laisse voir ni karyokinèses ni autres figures de division. Ces formes histologiques nous ont paru d'autant plus intéressantes à signaler, qu'il nous a été impossible de retrouver de semblables cellules, non seulement sur le même sujet, mais encore sur les autres néoplasmes que nous avons examinés dans la suite.

La seconde biopsie pratiquée une heure après la troisième irradiation, fut prélevée aux dépens de la surface ulcérée, traitée à Saint-Antoine par le Dr Belot.

La surface irradiée avait absorbé en trois séances, environ 12 unités H.

L'épiderme n'existe que sur une partie de la coupe : d'une façon générale, il n'est pas atrophique comme sur la préparation précédente. On distingue très nettement une vingtaine d'assises cellulaires appartenant au corps muqueux de Malpighi : quelques

cellules seulement ont été touchées sur les couches profondes voisines de l'assise génératrice. Elles se présentent avec les caractères habituels : noyau gonflé, granuleux ; protoplasma pâle, vacuolisé au pourtour du noyau ; prolongements anastomotiques moins nettement dessinés. Ces cellules en voie de dégénérescence sont du reste irrégulièrement disséminées dans la profondeur de l'épiderme, et voisinent avec d'autres cellules malpighiennes, qui ne présentent aucune altération appréciable. L'assise profonde des cellules cylindriques est disposée en couche continue, perpendiculaire à la membrane basale. Là encore, quelques éléments ont été altérés : ils restent clairs avec un noyau peu visible ; d'autres renferment un petit noyau fortement coloré situé à la base même de la cellule ; nous ne voyons pas de figures de division. Toutes les cellules sont juxtaposées, il n'y a ni désorientation ni espaces lacunaires dans cette assise génératrice. C'est seulement au voisinage de l'ulcération que disparaissent les papilles dermiques si bien dessinées jusque-là ; en ce point les assises épidermiques sont désorganisées, les cellules, disposées sansordre sur le derme et recouvertes par une couche assez épaisse de fibrine.

Dans la région ulcérée, la réaction inflammatoire est modérée ; par contre, à la suite de la dernière séance de radiothérapie, il s'est fait une poussée congestive très violente. Les capillaires apparaissent nombreux et dilatés, tous gorgés de sang. De petites hémorrhagies se sont produites dans leur voisinage et l'on rencontre en plusieurs points de petits amas d'hématies au milieu desquels se distinguent quelques rares lymphocytes et polynucléaires. Cette même réaction se retrouve dans la profondeur ; mais l'infiltration lymphatique y est plus discrète et même sur les préparations colorées au Pappenheim, nous n'avons pu rencontrer de plasmazellen.

Dans toute la région superficielle du derme il n'existe aucune cellule cancéreuse. Celles-ci se retrouvent seulement dans les

zones moyenne et profonde, entre les travées fibreuses, et au milieu de formations conjonctives récentes, telles que fibrilles élastiques et cellules conjonctives embryonnaires. Les cellules carcinomateuses offrent presque toutes le même aspect : ce sont des cellules de volume moyen, irrégulièrement essaimées entre les travées conjonctives du chorion. On retrouve bien en certains points, des espaces lacunaires irrégulièrement arrondis, limités par des fibres conjonctives embryonnaires ; mais en l'absence de tout débris cellulaire voisin, il est difficile de leur assigner une origine, et de les considérer, par exemple, comme des cavités primitivement occupées par des cellules cancéreuses. Celles-ci, du reste, ne présentent que peu d'altération dans la région profonde ; leur protoplasma reste pâle et sur quelques éléments, des vacuoles en forme de croissant s'ébauchent autour du noyau. Arrondi ou allongé, gonflé, énorme dans quelques cellules, le noyau ne se colore bien que dans sa zone périphérique. Toute la partie centrale reste claire avec quelques granulations plus foncées, mais sans présenter de réseau chromatinien net. Nous avons cherché à retrouver ces formes si spéciales, analogues à des cellules géantes que nous signalions sur les coupes de la première biopsie, mais nulle part il ne fut possible d'en déceler l'existence.

Les résultats les plus remarquables qui se dégagent de l'étude de cette observation sont les suivants :

La réaction caractéristique observée dans les premières heures de l'irradiation, est une congestion intense des tissus, avec formation de petits foyers hémorrhagiques.

Quant à ces formes cellulaires si spéciales rencontrées sur notre première série de coupes il nous paraît difficile d'en donner une interprétation exacte.

On pourrait se demander s'il ne s'agit pas de figures d'involution atypiques, analogues à ces blocs protoplasmiques que

forment les travées épithéliales en voie de dégénérescence. Nous ne le croyons pas pour les raisons que voici : la biopsie a été faite plus de deux mois après la fin du traitement, époque bien tardive pour retrouver encore sur les coupes, des formes cellulaires en état de dégénérescence. De plus il n'existe ni espaces clairs péricancéreux, ni infiltration lymphatique diffuse, faits qui nous portent à penser qu'il ne s'agit pas de cellules en voie de disparition.

Pour les mêmes raisons, nous éliminons l'hypothèse de cellules macrophagiques.

Nous pensons qu'il s'agit plutôt de formes anormales, de monstruosités, développées aux dépens des cellules carcinomateuses restées à l'état de vie ralentie dans les régions profondes du néoplasme. Quelques-unes de ces cellules, modifiées dans leur activité biologique, auraient alors donné naissance à ces cellules monstrueuses, tandis que les autres, restées normales, reproduisaient le type histologique de la tumeur primitive.

Quelle que soit du reste l'interprétation admise, une remarque s'impose : une suspension de traitement de deux mois a été suffisante pour permettre aux cellules néoplasiques épargnées, de réparer leurs lésions, de proliférer à nouveau, et de reparaître jusque dans les régions les plus superficielles du derme.

Observation V.

M^me^ P..., âgée de 37 ans, se présente le 23 mai 1906, dans le service du D^r^ Béclère, pour y faire traiter par la radiothérapie, des ulcérations cancéreuses, récidives d'un néoplasme primitif du sein gauche.

Son histoire clinique peut être résumée de la façon suivante : c'est en 1904 que M^me^ P... s'aperçoit qu'une tumeur se développe assez rapidement dans l'épaisseur du sein gauche. Quelques dou-

leurs très supportables du reste, apparaissent dans la région mammaire : elles sont plus vives le soir, reviennent par crises tous les deux ou trois jours, mais durent chaque fois à peine une demi-heure. Du reste, ces douleurs sont facilement calmées par la compression et c'est toujours avec regret que la malade se voit obligée de quitter, le soir venu, son corset qui lui apporte un très réel soulagement. Inquiète de voir qu'un traitement palliatif rigoureusement suivi pendant un mois, n'a pas amené de résultats favorables, et que d'autre part la tumeur continue à augmenter d'une façon progressive, la malade se décide à consulter le Professeur Poirier.

Elle est immédiatement admise à l'Hôpital Lariboisière et quelques jours plus tard, le 5 décembre 1904, on lui fait subir l'amputation du sein gauche et l'on pratique l'excision des ganglions axillaires. La cicatrisation est parfaite et trois semaines plus tard, la malade quitte l'Hôpital, parfaitement rétablie.

Moins d'un an après, quelques ganglions axillaires reparaissent : Mme P... retourne à l'Hôpital Lariboisière, et le 26 novembre 1905, après anesthésie au chloroforme, on résèque à nouveau trois gros ganglions néoplasiques qui avaient déterminé par compression, l'apparition d'un œdème mou sur le membre supérieur gauche.

Cette intervention n'ayant pas été suivie d'amélioration, on l'opère une troisième fois, le 6 janvier 1906. Cette fois, le chirurgien dissèque et enlève un ganglion cancéreux de moyen volume profondément et haut situé, qui comprimait le paquet vasculo-nerveux du creux de l'aisselle.

Ces opérations successives ont beaucoup déprimé la malade, et semblent avoir donné un véritable coup de fouet à la tumeur. Des noyaux de récidive sous-cutanés se développent, très nombreux, tout autour de l'ancienne cicatrice et, vu leur extension rapide, on décide d'intervenir aussi promptement et aussi large-

ment que possible. Toute l'ancienne cicatrice est réséquée le 27 janvier ; l'incision est faite de chaque côté de la ligne primitive de suture, de façon à exciser au moins cinq à six centimètres de tissus cliniquement indemnes.

Cette cure n'est pas encore radicale, et laisse se développer ultérieurement à la partie la plus interne, de nouveaux bourgeons cancéreux qui envahissent la ligne médiane.

Le 6 mars, une cinquième intervention palliative est faite, avec l'intention d'enlever, sur la plus grande étendue possible, les noyaux de formation récente.

Enfin le 25 avril 1906, on intervient pour la dernière fois ; le chirurgien se contente seulement d'exciser quelques métastases qui se sont reformées depuis un mois. Car, leur nombre toujours croissant, et l'état de faiblesse de la malade, n'autorisent plus à tenter de plus grands délabrements.

C'est dans cet état précaire qu'elle quitte l'Hôpital Lariboisière et arrive, le 23 mai 1906, à la consultation du Dr Béclère, pour essayer l'effet du traitement radiothérapique.

Un simple examen permet de constater que les téguments de la région mammaire gauche, adhèrent à la paroi costale. De nombreuses cicatrices les sillonnent en tous sens ; l'une d'elles s'étend jusqu'au creux de l'aisselle et forme une bride inextensible qui limite considérablement les mouvements d'abduction du bras gauche. Il existe tout au tour des cicatrices, huit à dix nodules de récidive, bien limités, isolés les uns des autres, durs au toucher, adhérents à la peau ; leur volume dépasse à peine celui d'un pois. Mais à côté de ces noyaux, il est facile de constater qu'il existe encore un semis cutané à peine visible et facilement perceptible en passant simplement le doigt sur la région.

Le creux sus-claviculaires est comblé par une masse de gros ganglions, durs, immobilisés, qui déterminent des phénomènes de compression et d'œdème sur les régions voisines.

En présence de ces signes de généralisation, et dans des conditions aussi peu favorables, il est inutile d'attendre la moindre amélioration du traitement radiothérapique. Il semble néanmoins possible d'atténuer la douleur, et même de faire fondre très rapidement quelques-uns des noyaux les plus exubérants.

Le traitement radiothérapique est commencé, le 23 mai par le Dr Belot. Les irradiations portent alternativement sur le creux sus-claviculaire, et sur les noyaux de récidive de la région mammaire. Nous ne nous occuperons que de ces derniers puisque c'est sur eux que nos examens ont porté. Pendant les trois premières séances, la région irradiée reçut chaque semaine 4 unités H : à partir de la quatrième semaine et pour éviter toute réaction inflammatoire de la peau, les séances furent de 3 unités H.

Nous avons jugé préférable, chez cette femme affaiblie et cachectique, de ne pas multiplier nos examens, aussi avons-nous prélevé seulement deux noyaux, au cours de la troisième semaine de traitement.

Le premier examen porta sur une métastase non irradiée de la région axillaire, protégée des rayons X par une mince feuille de plomb ; le second, sur un noyau de volume à peu près égal, développé sur la ligne médiane, et qui avait absorbé environ 12 unités H.

La première biopsie nous permet de constater qu'il s'agit d'une récidive d'un adéno-cancer du sein.

A un faible grossissement, nous voyons, sous un épithélium normal très riche en glandes sudoripares et en papilles, apparaître des boyaux cancéreux, tassés, serrés les uns contre les autres, anastomosés par places, envoyer en tous sens des prolongements cylindriques qui refoulent et dissocient les fibres conjonctives du derme.

A un grossissement plus fort, ces boyaux épithéliaux se pré-

sentent différemment constitués. Les uns, pleins, formés par la juxtaposition de trois à quatre assises cellulaires, ne laissent voir aucune cavité centrale ; d'autres plus rares sur la préparation, ne sont représentés que par deux assises de grosses cellules cylindriques ou prismatiques qui semblent s'écarter par endroits pour ébaucher un conduit. Quelle que soit du reste leur structure, ces cylindres épithéliaux s'adossent directement contre le tissu conjonctif sans interposition de membrane basale.

Chaque cellule prise isolément, constitue un élément de dimension moyenne, à protoplasma bien coloré par l'éosine, sans vacuoles, avec un noyau arrondi ou ovalaire qui occupe presque toujours le centre de la cellule. Plusieurs de ces noyaux petits et fortement chromatophiles appartiennent à des cellules jeunes ; d'autres sont sur le point de se diviser : leur noyau est plus volumineux, clair, et le procédé de coloration à l'hématoxyline au fer permet de reconnaître un réseau chromatinien délicat bien dessiné.

Le tissu conjonctif du chorion formé de fibrilles assez lâches, renferme un petit nombre de cellules conjonctives, et quelques vaisseaux sanguins qui présentent tous une structure normale.

Après trois séances d'irradiation (12 unités H), une métastase développée sur l'ancienne cicatrice s'est modifiée de la façon que voici :

Les lésions épidermiques sont facilement reconnaissables à un fort grossissement : la couche cornée peu épaisse recouvre les assises de cellules à éléïdine, plus abondantes et plus pigmentées qu'à l'état normal. Quelques éléments du corps muqueux de Malpighi présentent des altérations. Au milieu de cellules en apparence normales, on retrouve des zones nécrosées en voie de dégénérescence, avec des éléments vacuolisés, pâles et rétractés : on

distingue encore leurs prolongements anastomotiques, sous forme de petites stries claires qui, en certains points, disparaissent totalement : leur noyau mal limité, est à peine visible. Quant à l'assise génératrice, elle présente des altérations diverses dont les plus importantes sont la disparition de plusieurs cellules au niveau du sommet des papilles du derme. D'autres cellules ont un noyau gonflé, clair, dégénéré avec un protoplasma finement granuleux. Néanmoins les papilles du derme existent encore et sont presque aussi nettement dessinées que sur les fragments de tumeur non traitée ; seules les formations glandulaires sont à peine visibles.

Mais les modifications les plus caractéristiques portent sur la région dermique, et se manifestent par la prolifération du tissu conjonctif, l'abondance des vaisseaux néoformés et la régression des formations épithéliales.

Les fibrilles du tissu conjonctif ne rappellent en rien par leur disposition, celles de la coupe précédente. Elles sont abondantes, serrées, disposées en faisceaux courts et trapus, qui s'anastomosent, s'enchevêtrent en tous sens sans ménager d'espaces lacunaires. Ce qui frappe encore c'est l'apparition de cellules conjonctives embryonnaires avec leur noyau allongé en bâtonnet, et d'autre part l'infiltration lymphatique dont les éléments se disséminent entre les fibres du stroma. Parmi les cellules migratrices, il existe des polynucléaires, mais les mononucléaires grands ou moyens prédominent : on rencontre également des plasmazellen disposés en amas, et facilement reconnaissables à leur noyau excentrique disposé en rayons de roue. Ces derniers se cantonnent toujours au milieu des fibres conjonctives embryonnaires, et plus particulièrement dans le voisinage des formations cancéreuses.

L'abondance des vaisseaux est encore une particularité de ces coupes. Certains, de formation récente, ne sont constitués que par l'endothélium en état de prolifération vivace ; d'autres, plus

âgés, présentent déjà un épaississement de leur tunique moyenne qui enserre l'endothélium et lui donne un aspect froncé. Quant aux veinules, elles sont béantes et gorgées d'hématies, mais nulle part on ne trouve de foyers hémorrhagiques.

Les formations cancéreuses ont subi des modifications régressives beaucoup plus intéressantes. A un faible grossissement, on s'aperçoit que la disposition adénomateuse est difficile à retrouver. On ne rencontre plus de travées épithéliales dans le derme, mais de petits amas de quatre à six cellules, voire même des cellules isolées, qui reppellent beaucoup plus l'infiltration carcinomateuse. Envisagées au point de vue de leurs rapports avec le stroma, nous ferons remarquer que nous ne retrouvons pas sur ces coupes les dispositions signalées dans les observations précédentes. Une grande partie des éléments cancéreux reste en contact intime avec le chorion ; les cellules sont enserrées, étouffées par les fibres conjonctives néoformées, et ce n'est qu'autour de quelques-unes d'entre elles, qu'il est possible de reconnaître un espace clair péricancéreux.

En parcourant le champ microscopique, on peut encore soupçonner dans les régions profondes, les anciennes travées cancéreuses, maintenant segmentées en plusieurs points, par les fibrilles conjonctives qui ont proliféré. Mais leurs débris ne forment plus que des amas de quelques cellules, toutes plus au moins altérées. Les cellules phériphériques ont été surtout touchées : décoloration, segmentation, vacuolisation du protoplasma ; disparition des contours de la cellule ; éclatement, fragmentation du noyau ; tels sont les stades successifs que l'on rencontre sur la plupart d'entre elles. Les cellules qui occupent le centre des amas sont moins touchées ; sur certaines cependant, la vacuolisation du noyau et du protoplasma est des plus nettes ; d'autres se font remarquer par l'éclatement de leur noyau, dont les débris épars ont diffusé dans le protoplasma.

Des lésions analogues se retrouvent sur les cellules isolées : il en est qui se présentent sous l'aspect de débris protoplasmiques granuleux, crénelés, à peine colorés, étouffés par le tissu conjonctif embryonnaire : d'autres, au contraire, ont perdu la plus grande partie de leur protoplasma ; seul, un noyau clair, troué de vacuoles, persiste encore, si bien qu'au milieu des éléments lymphatiques migrateurs, il est souvent difficile de différencier ces débris, et de conclure qu'ils appartenaient bien primitivement au type des cellules néoplasiques.

L'action des radiations de Röntgen s'est donc manifestée d'une façon spéciale sur le noyau cancéreux que nous avons examiné.

En l'espace de trois semaines, et avec une quantité de rayons X, égale à 12 unités H, une métastase qui présentait primitivement une épaisseur de huit ou dix millimètres, s'est affaissée, a diminué des trois quarts de son volume primitif, et se trouve actuellement transformée en tissu de cicatrice. De la disposition primitive de l'adéno-cancer, il ne subsiste plus, dans la profondeur, que quelques îlots de cellules dégénérées, qu'une ou deux séances ultérieures de radiothérapie auraient facilement pû faire disparaître. Il est toutefois un point intéressant à signaler, c'est la réaction précoce et particulièrement rapide des formations conjonctives : cellules conjonctives fibres élastiques jeunes et capillaires embryonnaires, se rencontrent en abondance sur tous les points de la coupe. La prolifération du tissu conjonctif a même été si rapide qu'il est impossible de retrouver des espaces clairs péricancéreux suffisamment nets pour permettre d'affirmer que, dans ce cas très particulier, la régression des éléments néoplasiques a devancé la réaction conjonctive. Les deux phénomènes ont été contemporains ; l'envahissement par le tissu embryonnaire succédant immédiatement à la disparition des cellules cancéreuses. Ce proces-

sus a du reste été favorisé par l'afflux leucocytaire : et tandis que les mononucléaires et peut-être les plasmazellen se transformaient en cellules fixes du tissu conjonctif, les polynucléaires phagocytes, en nombre considérable, occupaient la région et la débarrassaient de tous les débris néoplasiques.

Observation VI

Mme P..., âgée de 55 ans, se présente le 27 juin 1906, à la consultation de radiothérapie du Dr Béclère à l'hopital de Saint-Antoine. Elle porte dans la région mammaire gauche, une infiltration néoplasique diffuse, récidive d'une tumeur cancéreuse du sein, opérée un an auparavant, par le Dr Blum.

Son interrogatoire nous fournit les renseignements que voici :

Il y a deux ans environ, la malade s'aperçoit que le sein gauche augmente brusquement de volume et devient ferme et dur, comme s'il s'agissait d'une « montée de lait ». Cette tuméfaction est presque immédiatement suivie de petites hémorrhagies qui se font par le mamelon.

Huit à dix mois plus tard, elle peut reconnaître la présence d'une tumeur grosse comme une noix, assez mobile et parfaitement perceptible par la palpation dans la profondeur de la glande. Peu à peu cette tumeur augmente de volume et s'immobilise : c'est à cette époque que la malade paraît avoir présenté, les deux phénomènes classiques de la « peau d'orange » et de la rétraction du mamelon. Le médecin qu'elle consulte, pense immédiatement à une tumeur cancéreuse du sein : du reste les ganglions axillaires sont déjà envahis ; ils forment une petite masse dure, lobulée, qui comprime les vaisseaux du bras et provoque l'apparition d'un léger œdème de la main.

La malade est alors admise à l'hôpital Saint-Antoine dans le service du Dr Blum, qui l'opère le 3 mars 1905 : on lui fait subir l'amputation totale du sein gauche et de la masse ganglionnaire correspondante. Les résultats immédiats sont excellents : réunion par première intention, disparition totale des douleurs et de l'œdème du bras ; la malade quitte l'hôpital au bout d'un mois avec toutes les apparences d'une santé parfaite.

Cinq mois après l'intervention, une première métastase sous-cutanée se développe dans le voisinage de la ligne de suture ; puis d'autres noyaux apparaissent peu à peu, et toute l'étendue de la cicatrice devient le siège d'une prolifération néoplasique intense. A cette époque, les deux lignes de cicatrices qui se croisaient en X, étaient légèrement surélevées, tuméfiées, érythémateuses, et donnaient, paraît-il, l'impression de plaques chéloïdiennes.

La malade revient une deuxième fois dans le service du Dr Blum, et en décembre 1905, on lui fait une nouvelle opération qui la débarrasse des cicatrices exubérantes et des noyaux de récidive les plus volumineux. Elle quitte l'hôpital imparfaitement guérie et revient se faire panser tous les trois jours pendant un mois et demi. Son état général paraît s'améliorer pendant les premiers mois de l'année 1906, malheureusement au début du mois de mai, quelques bourgeons néoplasiques se reforment rapidement.

Elle vient alors consulter le Dr Béclère, le 29 juin 1906. L'examen clinique de la malade, fait séance tenante, nous montre les lésions que voici :

Il existe dans la région mammaire gauche, sur l'emplacement des cicatrices, une infiltration diffuse, en nappe, formant une plaque érythémateuse légèrement surélevée, mal limitée, de consistance assez ferme, qui paraît avoir six centimètres de largeur sur trois de hauteur. Cette zone d'infiltration relativement mo-

bile sur le plan costal, présente à peine l'épaisseur d'un doigt. Dans l'angle interne, tout près de la ligne médiane, il s'est formé trois à quatre petites tumeurs saillantes, très dures au toucher, du volume d'une cerise, et largement implantées par leur base. Deux d'entre elles sont ulcérées, mais la perte de substance atteint à peine les dimensions d'une pièce de cinquante centimes. Il n'existe plus dans la région axillaire de ganglions suspects, par contre, les ganglions du creux sus-claviculaire gauche sont nombreux et volumineux, facilement appréciables à la palpation et même à la vue, puisqu'ils comblent entièrement le creux sus-claviculaire.

L'envahissement de cette région éloignée permet de prévoir une généralisation imminente. Le traitement radiothérapique ne peut donc être que palliatif. Il est alors institué dans le but unique de laisser quelque espoir à la malade, d'aider peut-être à la cicatrisation des surfaces ulcérées et de calmer les douleurs si vives qui tourmentent la malade.

Madame P... est confiée aux soins du Dr Haret, et le traitement radiothérapique est commencé quelques jours après cet examen clinique.

Durant son séjour à l'hôpital Saint-Antoine, la malade se fit traiter pendant neuf semaines consécutives. La région mammaire et le creux sus-claviculaire furent irradiés alternativement, et reçurent à chaque séance, une dose égale à 3 unités H. Le pouvoir de pénétration des rayons différait seul, et correspondait au n° 7 du radiochromomètre de Benoist pour les noyaux de récidive du sein ; au n° 10, pour les ganglions sus-claviculaires.

Deux biopsies ont été faites au cours du traitement. La première, deux jours après la première séance, la seconde, au milieu de la cinquième semaine. Les deux prélèvements ont été

effectuées dans des régions très voisines, sur la partie la plus interne de la région infiltrée.

Les modifications à signaler à la suite de la première séance d'irradiation sont peu importantes, en ce qui concerne l'épiderme. L'épithélium est partout respecté : la couche muqueuse de Malpighi est réduite à une dizaine d'assises de cellules à piquants, mais il s'agit là d'une disposition anatomique primitive, car nulle part il n'existe de cellules dégénérées : l'assise prismatique avec ses cellules à gros noyau basal, réfringent, se colore bien ; plusieurs éléments sont même en voie de division. Les papilles dermiques sont très nettement dessinées, mais il est à noter que l'on ne rencontre que très peu de formations glandulaires, sudoripares ou sébacées.

Un examen du derme fait à un faible grossissement, nous montre qu'il s'agit d'un épithélioma typique du sein. La coupe présente, en effet, de très nombreux cylindres épithéliaux, renflés par places, ou terminés par des îlots qui rappellent un cul-de-sac glandulaire.

Avec un grossissement plus fort, on voit que ces culs-de-sac glandulaires sont formés d'amas de cellules disposées sans ordre, et toutes, en état de prolifération vivace. Au centre de ces amas, quelques cellules restent claires avec un protoplasma et un noyau déjà altérés, mais ces lésions sont trop précoces pour pouvoir être rapportées à l'action des rayons X. Quant aux cellules périphériques, elles n'ont pas encore été touchées et sur quelques-unes d'entre elles on peut distinguer encore des figures de mitose. Prises en particulier, ces cellules périphériques présentent des dimensions variables, et dans le même amas cellulaire, on peut distinguer trois ou quatre grands éléments entourés de toutes petites cellules cancéreuses, dont le noyau foncé, en tache d'encre, occupe à lui seul presque toute la cellule. Ces amas cellulaires, assez bien limités, reposent directement sur le cho-

rion sans interposition de basale, et en plusieurs points même, on voit les cellules dissocier le tissu conjonctif, et envoyer des prolongements entre les interstices du derme.

Les formations cylindriques analogues à des conduits excréteurs offrent une disposition spéciale : les cellules ont proliféré ; ce n'est plus une assise, mais plusieurs assises de cellules désorientées qui viennent obstruer la lumière du conduit. Celui-ci contient des débris cellulaires, des blocs colloïdes, et quelques cellules en voie de dégénérescence. Là encore, il n'existe pas trace de membrane basale, et les cellules néoplasiques se sont infiltrées entre les mailles du tissu conjonctif. En cette région les cellules sont plus régulières, presque toutes cylindriques et de volume moyen : on ne peut pas encore signaler d'altérations cellulaires, mais les éléments en voie de division sont déjà beaucoup plus rares.

Le stroma de la tumeur est formé de faisceaux conjonctifs épais, lâchement unis, avec de très rares fibres élastiques dans la région superficielle du derme. Les vaisseaux peu nombreux sont encore normaux, mais tous dilatés, et bourrés de globules rouges ; et en plus d'un point se rencontrent de petits amas d'hématies qui ont fusé entre les mailles élargies du tissu conjonctif. L'infiltration lymphatique encore très discrète, n'est représentée que par quelques polynucléaires migrateurs et quelques éosinophiles.

Une seconde biopsie pratiquée au milieu de la cinquième semaine du traitement radiothérapique, nous a permis de noter des modifications plus profondes.

Du côté de l'épiderme, la couche cornée très mince paraît avoir été décapée ; sur les quelques points où elle présente encore son épaisseur normale, elle est gonflée, se soulève et s'exfolie par lambeaux. De nombreux éléments en voie de dégénérescence ap-

partiennent au corps muqueux de Malpighi, qui lui-même, paraît réduit et atrophié. L'assise génératrice ne présente aucune figure de division, les cellules restent pâles, mal colorées ; sur certaines papilles les éléments ne reposent même plus sur la basale et sont très lâchement unis les uns aux autres : leur noyau clair est à peine visible au milieu d'une masse protoplasmique granuleuse et vacuolisée.

Quand on examine les différentes régions du derme, deux phénomènes attirent tout d'abord l'attention : la dislocation des travées cancéreuses et la prolifération du tissu conjonctif.

L'architecture du stroma est à peu près la même que sur la première biopsie. Il existe cependant deux régions légèrement différentes. Une première zone superficielle qui prend part à la formation des papilles, est formée de faisceaux épais, entrecroisés mais beaucoup plus serrés que sur les coupes précédentes : ses mailles, très réduites, sont infiltrées de cellules conjonctives jeunes et de fibres élastiques. Il n'existe dans toute cette région superficielle aucune formation cancéreuse nettement caractérisée.

Dans la zone profonde se rencontrent ces mêmes faisceaux conjonctifs, plus espacés, à mailles plus larges : on y retrouve de nombreuses fibrilles conjonctives riches en noyaux, des cellules fusiformes et des cellules lymphatiques. Les foyers hémorrhagiques ont complètement disparu, malgré la présence de capillaires à parois encore embryonnaires et de vaisseaux adultes nombreux, légèrement atteints de périartérite. Il n'existe plus que quelques globules rouges errants, au voisinage des capillaires, dans la région la plus superficielle du derme.

C'est dans l'hypoderme que prédomine l'infiltration lymphatique. Il est certain que, nombreux doivent être les éléments migrateurs qui se sont déjà transformés en cellules fixes du tissu conjonctif. Plusieurs se rencontrent encore à l'état de liberté entre

les mailles du chorion ou dans le voisinage des fentes lymphatiques élargies : ce sont pour la plupart des polynucléaires avec quelques grands et moyens mononucléaires au milieu desquels se voient de rares plasmazellen.

Quant aux cylindres cancéreux, leur régression est déjà très avancée. Dans toute la zone superficielle du derme il n'en existe plus trace.

Dans la région moyenne on retrouve quelques amas de deux à trois éléments, ou même des cellules isolées au milieu d'un tissu conjonctif très riche en fibres embryonnaires. Ce sont des cellules de dimension moyenne, à protoplasma pâle, avec des contours mal dessinés et déchiquetés. Presque toutes ces formations sont isolées du tissu conjonctif par l'espace clair péricancéreux. Nous n'avons pas retrouvé de signes de dégénérescence graisseuse, mais partout une dégénérescence vacuolaire caractérisée : tantôt par l'existence d'une grande vacuole périnucléaire qui envahit la totalité de la cellule, tantôt par l'apparition d'un semis de fines vacuoles qui s'observent de préférence à l'un des pôles de la cellule. Certains blocs protoplasmiques sont totalement dépourvus de noyaux ; sur d'autres, les noyaux se retrouvent encore, mais leurs limites sont seules bien dessinées par une mince pellicule opaque qui entoure une partie claire centrale en état de dégénérescence granuleuse.

Au milieu de ces cellules nettement dégénérées, il en existe quelques-unes qui possèdent encore un noyau très net, bien coloré, avec un ou deux nucléoles. Ce sont des cellules néoplasiques jeunes ; la bande de protoplasma qui circonscrit le noyau se colore franchement par l'éosine ; il est impossible d'y déceler la moindre modification dans leur structure qui est normale. Toutefois aucune de ces cellules ne présente des formes de division.

Quant aux îlots néoplasiques, ils ont presque totalement disparu. Nous ne pouvons en compter qu'une dizaine, dans les ré-

gions les plus profondes de nos coupes. Les cellules qui entrent dans leur constitution ont perdu la netteté des contours, si bien qu'il existe en réalité un bloc unique au milieu duquel se distinguent des noyaux ou des débris nucléaires foncés alternant avec des zones pâles vacuolisées.

L'étude de ces deux séries de coupes ne fait que confirmer les résultats déjà relatés dans nos observations précédentes.

Deux jours après une irradiation de 3 unités H, il n'existe pas encore de modifications histologiques appréciables sur les cellules cancéreuses : les formes de dégénérescence, rencontrées sur quelques cellules centrales d'îlots néoplasiques, ne sont en effet qu'un processus de dégénérescence spontané et banal qui ne peut aucunement relever de l'action encore trop récente des rayons X. Par contre les phénomènes congestifs avec petits foyers hémorragiques intra-dermiques sont très visibles.

Au cours de la cinquième semaine du traitement (15 unités H), les altérations épidermiques et les modifications de la cellule cancéreuse apparaissent très nettement.

Parmi les éléments néoplasiques, les plus accessibles aux rayons X disparaissent totalement ; ceux de la zone moyenne dégénèrent et laissent à leur place des amas de deux à trois cellules entourées d'un espace clair péricancéreux ; dans les régions plus profondes, c'est-à-dire à 15 ou 18 millimètres de l'épiderme, ces mêmes formations cancéreuses se retrouvent encore ; mais alors les boyaux primitifs ont fait place, soit à des placards protoplasmisques avec ou sans noyaux, soit à des cellules isolées et petites qui semblent résister à l'action des radiations.

Ce sont surtout ces petites cellules isolées en état de vie latente, qui méritent de retenir l'attention. Il y a lieu de se demander, en effet, lorsque les rayons X ne détruisent pas d'emblée tous les éléments cancéreux, si ces mêmes rayons ne sont pas sus-

ceptibles, à doses faibles, de modifier l'activité biologique des cellules néoplasiques, et de leur donner des propriétés de résistance spéciales, analogues à celles que possèdent les spores de certaines bactéries.

Observation VII.

Mme M..., âgée de 47 ans, se présente le 19 août 1906, à la consultation de radiothérapie de l'Hôpital Saint-Antoine. Elle est adressée au Dr Béclère par le Dr Gosset, qui un an et demi auparavant, l'a débarrassée d'un cancer du sein droit, et juge actuellement inopérables les noyaux de récidive reparus depuis quelques mois.

L'histoire clinique de la malade peut se résumer en quelques lignes : c'est en novembre 1904, que Mme M... remarque pour la première fois, une petite masse, dure, arrondie, mobile, mais assez profondément située dans l'épaisseur du sein droit : inquiète de l'extension rapide que prend cette tumeur, qui en trois mois avait atteint le volume d'un gros œuf, elle consulte son médecin habituel, à Asnières. Celui-ci l'adresse sans tarder au Dr Gosset. La malade est admise à l'Hôpital de la Pitié, dans les premiers jours de février 1905 : le 12 du même mois, le sein cancéreux est enlevé en totalité, y compris les ganglions axillaires envahis par le néoplasme. Résultat immédiat parfait : cicatrisation par première intention ; disparition des douleurs ; l'état général s'améliore.

Dix sept-mois après l'intervention, la cicatrice devient douloureuse. Mme M... constate en même temps, que de nouveaux noyaux se réforment dans le voisinage de la ligne de suture. Le Dr Gosset, à qui elle demande à nouveau conseil, ne juge pas nécessaire une nouvelle intervention, et envoie la malade au Dr Béclère avec l'intention de lui faire suivre le traitement radiothérapique.

Lorsque la malade se présente à Saint-Antoine, il est facile de constater que la cicatrice, rouge, épaissie et saillante, adhère aux plans profonds. Quelques noyaux superficiels se voient, d'autres se reconnaissent par la palpation dans l'épaisseur des tissus, aucun d'eux ne dépasse le volume d'un petit noyau de cerise. Tout autour et au-dessus de la ligne de cicatrice, les téguments sont envahis, indurés, et forment une bande étroite d'infiltration, mal limitée, d'environ dix centimètres de longueur sur trois de largeur.

La cicatrice et les régions voisines sont le siège de très vives douleurs, qui reviennent par crise et se manifestent surtout la nuit.

Il n'existe pas de signes de généralisation, les ganglions du creux sus-claviculaire eux-mêmes, paraissent indemnes.

Le 19 août 1906, première séance de traitement radiothérapique, durant laquelle la région mammaire reçoit 4 unités H. La seconde séance a lieu la semaine suivante, et la cicatrice reçoit encore 3 unités H.

Le résultat presque immédiat de ces deux premières séances est une atténuation très nette des phénomènes douloureux. Se sentant mieux, la malade interrompt d'elle-même le traitement, part à la campagne pour deux mois, et ne revient qu'en novembre.

Mais à cette époque les douleurs ont reparu : les lésions aussi ont évolué, et dans l'angle externe de la cicatrice, s'est formée, aux dépens d'un bourgeon néoplasique superficiel, une petite ulcération de trois centimètres ; ses bords sinueux, bourgeonnants et indurés, circonscrivent une surface granuleuse, suintante et recouverte de croûtes.

Pour la seconde fois le traitement radiothérapique est repris le 14 novembre, et continué pendant cinq séances jusqu'au 16 décembre, époque à laquelle la malade n'est plus revue.

Une heure avant la quatrième séance de radiothérapie, nous avons prélevé un fragment de tissu néoplasiques sur le bord même de l'ulcération. Les modifications cytologiques que nous avons constatées peuvent se résumer de la façon suivante :

En un point de la coupe, l'épiderme existe légèrement modifié. Le tissu corné ne présente pas de modifications de structure, mais les cellules aplaties et lamellaires sont bourrées de fines granulations d'éléïdine. Les cellules polyédriques du corps muqueux forment encore dix à quinze assises de cellules irrégulières, à filaments unitifs mal dessinés : les plus superficielles sont encore normales, d'autres présentent une grande vacuole qui contient le noyau et des débris protoplasmiques.

Il en est de même de l'assise génératrice, dont plusieurs éléments sont en voie de disparition. En quelques points, on remarque une désorientation frappante de ces cellules : quelques-unes ont perdu contact avec leur voisine, et se sont couchées sur la basale. D'autres, subissent un processus de dégénérescence vacuolaire, et ne contiennent plus qu'une mince pellicule protoplasmique encore colorée par l'éosine, qui dessine uniquement le contour de la cellule. Les figures de karyokinèse sont rares. C'est surtout dans le voisinage de l'ulcération que cette désorientation atteint son maximum. En ce point, le tissu corné et les cellules lamellaires ont disparu, il ne subsiste plus que quelques cellules disséminées et, pour ainsi dire, noyées au milieu de blocs de fibrine qui retiennent dans leurs mailles une grande quantité d'hématies et de polynucléaires.

Sous l'épiderme les fibrilles conjonctives lâchement unies présentent à peu près toutes une disposition parallèle. En se rapprochant de la surface, ces fibrilles s'inclinent, s'entrecroisent, et forment un réseau délicat qui ébauche des papilles. Celles-ci du reste, se dessinent encore par places, rares, peu saillantes, à peine indiquées. Quelques fibres élastiques se reconnaissent à leur

forme sinueuse, dans le champ du microscope, mais elles ne sont véritablement abondantes que dans la partie moyenne de la coupe.

Quant à l'infiltration lymphatique, elle est remarquablement accusée dans toute cette région. Les fentes lymphatiques agrandies sont bourrées de polynucléaires : ceux-ci forment manchon autour des vaisseaux sanguins, ou se disposent en foyers opaques dans le voisinage des îlots cancéreux qu'ils pénètrent et dissocient.

Dans toutes les régions successivement envisagées, il existe de nombreux vaisseaux, les uns encore embryonnaires, réduits à l'endothélium, les autres, adultes, à paroi à peine épaissie. Malgré cette richesse de vascularisation, nous ne retrouvons aucun foyer hémorrhagique récent ou ancien, mais tout au plus, quelques hématies emprisonnées dans les artérioles, ou en liberté au milieu de cellules lymphatiques migratrices.

Il est assez difficile de dire actuellement à quelle variété de tumeur cancéreuse appartenait primitivement le néoplasme, car la zone superficielle des coupes, jusqu'à une profondeur de huit millimètres, est totalement dépourvue de formations cancéreuses. Cependant la persistance, dans le derme, de certaines travées épithéliales, permet de penser à un adéno-cancer du sein. Ces travées épithéliales, du reste, portent elles-mêmes la marque d'un processus régressif en pleine évolution. Elles forment, soit des files de cellules superposées, disposées sur un à deux rangs, et qu'il est facile de retrouver dans la région profonde de la coupe, soit des groupes de quatre à cinq éléments, compris entre les mailles du tissu conjonctif et répartis au hasard de la préparation.

Les cylindres épithéliaux les plus typiques contiennent de dix à quinze éléments groupés de façon à constituer des travées épithéliales, à renflements successifs avec une ou deux cellules de pont, dans les points rétrécis. Il arrive souvent que l'une des

cellules périphériques commence à se détacher du groupe, entraînant quelquefois avec elle la cellule la plus voisine, et donnant ainsi le schéma de la désagrégation du boyau. D'autres fois encore, à côté de cinq à six cellules constituant le reliquat d'un noyau cancéreux, on voit des placards de quelques éléments à contours indécis, séparés du groupe principal par des espaces clairs péricancéreux ou des travées fibro-conjonctives lâches. Il est à remarquer que ces travées de disjonction sont uniquement constituées par des fibres conjonctives embryonnaires, infiltrées de globules blancs, au milieu desquels se retrouvent quelques rares plasmazellen.

Les cellules de ces cylindres épithéliaux désagrégés présentent les altérations habituelles : noyau gonflé, clair, granuleux au milieu d'un protoplasma pâle, perforé par une grande vacuole centrale ou de multiples vacuoles réunies en amas à l'un des pôles de la cellule : blocs protoplasmiques homogènes sans limites cellulaires, parsemés de quatre à cinq noyaux de forme et de dimensions variables.

Les cellules isolées que nous avons rencontrées en petit nombre, ont un protoplasma beaucoup plus abondant. Elles offrent des formes de massues, de raquettes, avec le plus souvent des contours frangés. Leur protoplasma mal coloré, renferme encore des granulations ou des débris du réseau chromatinien, résultat d'un processus de dégénérescence avancée. Il est exceptionnel de rencontrer ces cellules isolées de grande taille au sein même du tissu conjonctif. Sur toutes nos préparations, elles paraissent occuper le centre d'un espace clair péricancéreux de dimension moyenne, et dans lequel se retrouvent, au milieu de débris protoplasmiques, des amas de cellules lymphatiques migratrices destinées à les phagocyter.

En somme, l'étude de cette tumeur, irradiée seulement pen-

dant trois semaines (10 unités H), nous a permis de constater la disparition complète des cellules néoplasiques sur une étendue en profondeur de 5 à 8 millimètres.

Dans l'hypoderme les formations cancéreuses persistent encore, et se rapprochent du type primitif de la tumeur. Cependant, même dans ces régions profondes, certaines formations cancéreuses disposées en longues files de cellules étroites et minces, laissent surprendre sur le fait le mécanisme de leur désagrégation. C'est ainsi qu'en certains points de leur trajet, on les voit se segmenter, par altération et nécrose de quelques îlots cellulaires.

Dès qu'elles sont altérées, les cellules cancéreuses des îlots deviennent le siège d'une réaction phagocytaire très nette. Des groupes de cellules lymphatiques migratrices affluent de tous côtés et s'attaquent aux éléments néoplasiques qu'ils finissent par désagréger. Ce même processus se retrouve au voisinage des grandes cellules isolées : en ces points, des foyers d'infiltration leucocytaire se rencontrent dans l'espace clair péricancéreux, car les éléments migrateurs sont attirés en quelque sorte, par les produits de cytolyse de la cellule cancéreuse en dégénérescence. Les phagocytes l'entourent de toutes parts, pénètrent même dans la masse protoplasmique, la dissocient, la fragmentent et laissent le champ libre de tout débris cellulaire.

Et dans tous ces cas il nous a été possible de constater que la prolifération du tissu conjontif n'intervenait que secondairement pour combler les vides créés par la disparition des cellules cancéreuses.

Observation VIII.

Mme L..., âgée de 80 ans, est amenée à la consultation du Dr Béclère, le 9 juin 1905.

Elle porte sur le sein gauche, une ulcération épithéliomateuse,

que son médecin habituel lui a conseillé de faire traiter par la radiothérapie.

Cette lésion s'est développée avec une lenteur remarquable, comme nous l'apprend l'histoire clinique de la malade. Elle débute, il y a quatre ans, par une petite saillie papillomateuse du volume d'une lentille, qui siège à quelques centimètres de l'aréole du mamelon. Pendant deux ans, la lésion progresse peu, mais l'irritation constante provoquée par le frottement des vêtements, réagit peu à peu sur la peau, qui rougit, s'amincit et s'ulcère au niveau du point le plus saillant de la tumeur. Enfin depuis un an, la surface ulcérée se recouvre de croûtes sèches, qui se fendillent, s'écaillent et se détachent par squames.

Actuellement l'ulcération s'est étendue ; elle arrive jusqu'à un centimètre du mamelon et présente les dimensions d'une pièce de cinq francs : ses bords irrégulièrement sinueux, pâles, bourgeonnants, forment une saillie à peine appréciable ; mais l'ulcération a gagné en profondeur et présente une dépression cratériforme très nette. Débarrassé de ses croûtelles, le derme apparaît à nu, rouge, granuleux, légèrement suintant, recouvert ça et là, de petites saillies bourgeonnantes.

Il n'existe aucun retentissement ganglionnaire appréciable.

En examinant plus complètement la malade, nous découvrons une cicatrice allongée, à la partie postérieure de l'avant-bras gauche, tout près du coude. Madame L... nous donne à ce sujet, les renseignements que voici : il s'était formé dans cette région, il y a environ deux ans, une petite corne jaunâtre, indolore, saillante, probablement de même nature que la lésion mammaire : à deux reprises différentes, elle fut détruite au thermocautère et ne reparut plus depuis cette époque.

En deux autres points du membre supérieur gauche, existent des lésions analogues. L'une d'elles, une petite ulcération épithéliomateuse d'un centimètre à peine, occupe la face dorsale du

poignet : mais au dire de la malade, elle est spontanément entrée en régression depuis près de deux mois. L'autre, sur la face dorsale de la main gauche, est au contraire en pleine évolution. C'est encore une ulcération de la largeur d'une pièce de deux francs, et malgré ses faibles dimensions, les douleurs qu'elle provoque sont très vives, lancinantes et continues. Tout autour, la peau est restée saine, souple, et toute la surface ulcérée est mobile sur le dos de la main.

Etant donnés la multiplicité des lésions, la lenteur de leur évolution, et surtout le grand âge de la malade, on élimine d'emblée l'idée d'une intervention sanglante et l'on décide de soumettre Madame L... au traitement radiothérapique.

La première séance a lieu le 9 juin. L'ulcération mammaire reçoit une quantité de rayons X égale à 3 unités H, le pouvoir de pénétration des rayons employés, atteignant le n° 8 du radiochromomètre de Benoist. La malade revient ensuite très régulièrement chaque semaine, et fait traiter alternativement, la lésion mammaire et l'ulcération de la main.

Nous avons opéré sur cette malade deux prélèvements : le premier, avant le début du traitement ; le second, au cours de la sixième semaine. Tous deux ont porté sur l'ulcération mammaire, et comprennent à la fois, une zone recouverte d'épiderme et une zone ulcérée.

La première biopsie nous a permis de constater qu'il s'agissait d'un cancroïde, c'est-à-dire, d'un épithélioma pavimenteux lobulé, riche en globes épidermiques.

Au faible grossissement, une particularité attire tout d'abord l'attention : c'est la richesse de la région en papilles dermiques ; il ne s'agit plus là de fines dentelures, mais de prolongements épidermiques épais et nombreux qui s'insinuent entre les saillies du derme.

Un grossissement plus fort, nous montre les particularités

suivantes : les différentes assises de l'épiderme sont normales, mais le corps muqueux est hypertrophié. Le tissu corné, très épaissi, se détache sous forme d'écailles que recouvrent, par places, des amas de fibrine, des hématies, des globules blancs. Quelques assises de cellules lamellaires avec fines granulations d'éléïdine, reposent directement sur les cellules polyédriques beaucoup plus nombreuses qu'à l'état normal. Dans les régions les moins épaisses de l'épiderme, on peut compter jusqu'à trente assises de cellules malpighiennes, toutes bien colorées, avec un noyau clair pauvre en chromatine, et des filaments unitifs nettement dessinés. Quant aux cellules cylindriques, elles sont presque partout disposées en deux assises superposées, les cellules de l'assise supérieure prenant contact avec la basale, par l'intermédiaire d'un très fin prolongement protoplasmique qui s'insinue entre les cellules voisines.

Le stroma des papilles et de la région superficielle du derme, est formé d'un réseau peu serré de fibrilles conjonctives avec de nombreux capillaires et fentes lymphatiques. A mesure qu'on s'éloigne de l'épiderme, les faisceaux conjonctifs se tassent, deviennent plus trapus, s'adjoignent des fibres élastiques, le tout formant un feutrage plus épais, au milieu duquel se rencontrent les formations cancéreuses.

Celles-ci se présentent sous trois aspects différents : sous forme d'îlots compacts, de travées épithéliales, de globes épidermiques.

Les îlots de cellules cancéreuses forment des amas assez régulièrement arrondis de plusieurs centaines d'éléments disposés côte à côte, tassés, polyédriques au centre, ovalaires ou arrondis à la périphérie : en ce dernier point, se trouvent quelques espaces vides, entre les cellules plus lâchement unies. Toutes, sont de même taille : protoplasma, noyau, nucléoles se colorent également bien ; aucune d'elles ne présente de formes de dégé-

nérescence ; chacun de ces îlots est enclavé dans le tissu conjonctif, sans interposition de membrane basale : quelques-uns renferment en outre, un ou deux globes épidermiques, mais ce dernier cas est l'exception.

Voisinant avec ces îlots, nous trouvons des cordons pleins constitués par une seule assise de ces mêmes cellules disposées en files, entre les interstices de deux faisceaux conjonctifs. Suivant leur longueur, ces cordons possèdent dix à trente éléments superposés, de dimensions à peu près égales, sans aucune forme de dégénérescence.

Quant aux globes épidermiques, ils se rencontrent à chaque instant sur tous les points de la préparation. Quelques-uns occupent le centre des îlots de cellules cancéreuses ; ce sont les moins nombreux. La plus grande majorité d'entre eux, se trouve disséminée au hasard de la préparation, en plein tissu conjonctif. Ils présentent du reste partout, les mêmes caractères d'architecture, aussi bien sous l'épiderme, que dans les régions plus profondes du derme.

La zone ulcérée, recouverte de blocs de fibrine, n'offre pas de particularités remarquables ; cependant la réaction inflammatoire, assez vive, a essaimé de nombreuses cellules lymphatiques migratrices entre les mailles du chorion, et laisse voir çà et là, des amas de polynucléaires dans les fentes lymphatiques ou dans le voisinage des capillaires sanguins.

Six semaines après le début du traitement (18 unités II), l'ulcération s'est détergée, asséchée, aplanie ; les bords se sont affaissés et rapprochés, la réparation se fait dans les meilleures conditions possibles.

Etant donnée la cicatrisation rapide de l'ulcération, nous n'avons pu prélever qu'un petit fragment de néoplasme, sur le bord même du cancroïde.

Les modifications cytologiques que les six séances de radiothérapie ont apportées à la tumeur, méritent d'être étudiées en détail.

Tout d'abord, l'épiderme paraît atrophique : son tissu corné s'est peu modifié, mais il ne se détache plus par écailles et forme un revêtement continu, adhérent, d'épaisseur uniforme, que recouvrent par places, de petits foyers hémorrhagiques. Par contre, l'assise des cellules à éléïdine forme une bande épaisse, foncée, dont on distingue mal les éléments respectifs masqués par de nombreuses et très fines granulations.

Le corps muqueux de Malpighi est atrophique : c'est tout au plus si en certaines régions, on peut retrouver encore une dizaine d'assises cellulaires, alors que sur nos premières coupes, il était constant d'en compter de trente à cinquante. Et cependant il existe relativement peu d'éléments dégénérés. Quelques cellules à grandes vacuoles, à protoplasma granuleux, à noyau clair, se rencontrent seulement dans le voisinage de l'assise génératrice : l'épiderme se réduit alors, en ces points, à cinq ou six cellules malpighiennes superposées.

Les cellules cylindriques ne forment plus qu'une seule assise discontinue de cellules irrégulières, lâchement unies, qui laissent voir, par endroits, des vides probablement créés par la disparition de quelques éléments.

Cette atrophie se poursuit jusque sur les prolongements épidermiques, qui s'effilent et se réduisent à quelques assises cellulaires.

Du reste le tissu conjonctif a proliféré, et cette tendance envahissante a eu pour premier résultat de combler les espaces interpapillaires, d'aplanir le derme, si bien que l'épiderme forme une couche à peu près unie, simplement posée sur le chorion, sans engrènement réciproque des papilles et des prolongements épithéliaux.

Cette prolifération du tissu conjonctif est une des particularités de la préparation. On retrouve jusque dans la zone superficielle, et entremêlés de fibrilles élastiques, de nombreux éléments embryonnaires, irrégulièrement disséminés, et parsemés de noyaux allongés.

Les néoformations vasculaires, réduites à leur endothélium froncé, sont particulièrement abondantes sous l'épiderme ; leur lumière aplatie contient encore quelques groupes d'hématies : quant aux vaisseaux plus âgés, ils restent béants à la coupe et presque tous offrent un épaississement plus ou moins considérable de leur tunique fibreuse. Là encore, nous trouvons dans leur cavité, quelques hématies, mais surtout des polynucléaires. Du reste la réaction inflammatoire est assez marquée dans toute cette région superficielle ; les fentes lymphatiques élargies sont encombrées de polynucléaires qui s'essaiment dans les territoires voisins et se reconstituent en foyers, sur les confins des formations cancéreuses ; il est cependant un point à noter, c'est que de toutes les formations cancéreuses, seuls, les globes épidermiques paraissent peu attirer les phagocytes.

La disposition des éléments néoplasiques, sur tous les points successivement envisagés, a subi des modifications importantes. Il n'existe plus, à proprement parler, d'îlots cancéreux à limites nettes. Les cellules de la périphérie, dissociées, éparses, présentent de nombreuses figures de dégénérescence vacuolaire, et le tissu conjonctif proliférant, a comblé les lacunes créées par la disparition des éléments cancéreux, et réduit d'autant les limites de l'îlot primitif. Ce processus d'étouffement paraît avoir été facilité par l'infiltration lymphatique diffuse, dont on peut reconnaître les éléments jusqu'au centre de l'amas néoplasique.

Les globes épidermiques ont subi une régression analogue. Leur nombre paraît s'être sensiblement abaissé, et si quelques-uns présentent encore l'architecture d'un globe corné normal,

d'autres ont fondu et se reconnaissent à peine, au milieu des éléments du tissu conjonctif. Nous ferons remarquer, tout d'abord, que c'est au pourtour des globes épidermiques que les espaces péricancéreux apparaissent avec le plus de netteté ; ils sont en effet rarement envahis par les cellules lymphatiques et restent clairs, sur la plupart des préparations. Ces lacunes peuvent du reste, affecter des dimensions variables, depuis la simple fissure à peine indiquée, jusqu'à la grande cavité polycyclique dans laquelle on retrouve les éléments migrateurs en plus ou moins grand nombre.

Quant à la structure intime du globe épidermique, elle présente vis-à-vis des formations non traitées, des modifications un peu spéciales, qu'il nous reste maintenant à signaler.

La couche cornée est à peine modifiée. Dans quelques globes, elle occupe le centre même de la formation ; sur d'autres, elle laisse une petite cavité centrale claire, au milieu de laquelle il est possible de rencontrer un ou deux polynucléaires. De cellules à éléïdine, il n'y a pas trace ; c'est là un fait intéressant et qui mérite d'être rapproché des modifications tout opposées que les rayons X ont provoquées sur ces mêmes assises de l'épiderme.

Mais les cellules les plus atteintes, sont les cellules polyédriques. Les plus centrales se caractérisent toujours bien, et malgré la pâleur de leur protoplasma et la pauvreté en chromatine de leur noyau, les limites cellulaires sont encore distinctes. Peu à peu, les prolongements anastomotiques disparaissent, le protoplasma ne prend plus les colorants, il se vacuolise, le noyau gonflé devient à peine visible, et de tous les éléments qui constituaient primitivement la couronne périphérique du globe corné, il ne reste plus que quelques amas protoplasmiques informes qui s'essaiment dans l'espace clair péricancéreux.

Dans la région la plus superficielle du néoplasme, les globes épidermiques ont subi une régression beaucoup plus avancée qui

permet à peine de les caractériser. Ils se trouvent alors réduits à quelques cellules lamellaires dissociées, encore disposées autour du tissu corné, et, à une période plus avancée, au seul squelette corné, dernier vestige des globes épidermiques primitifs.

L'étude de cette observation nous permet de consigner deux faits intéressants :

1° L'action des rayons X produit sur les épithéliomas pavimenteux, des réactions analogues à celles que nous avons déjà signalées sur les épithéliomas cylindriques. Dans les deux cas, les cellules cancéreuses sont toujours primitivement touchées, à quelque type qu'elles appartiennent, et la réaction proliférante du tissu conjonctif n'intervient ensuite qu'à titre d'épiphénomène. La démonstration éclatante nous en est fournie dans cette observation même, par la présence si nette des espaces clairs péricancéreux autour des globes épidermiques.

2° Si l'on compare les modifications créées par les rayons X sur l'épiderme, à celles qu'ils ont déterminées sur les tissus néoplasiques, on voit que dans les deux cas, ce sont les cellules de l'assise cylindrique, ou leurs dérivés immédiats dans les tissus pathologiques, qui sont le plus altérées.

Cette constatation ne fait que confirmer l'enseignement de nos observations précédentes, et nous montre, une fois de plus, que dans l'épiderme normal comme dans les tissus pathologiques qui en dérivent, les éléments cellulaires se montrent d'autant plus sensibles à l'action des rayons X, que les tissus auxquels ils appartiennent sont plus riches en protoplasma et paraissent être le siège d'une rénovation moléculaire plus rapide.

Observation IX

Mme P..., âgée de 65 ans, se présente, le 21 février 1905, à l'hôpital Saint-Antoine, pour y faire traiter par la radiothérapie, un épithélioma ulcéré du sein gauche.

L'affection pour laquelle la malade vient actuellement consulter, aurait débuté, il y a deux ans, par la formation de deux petites masses juxtaposées, du volume total d'une noix, qui siégeaient primitivement au niveau de la partie supérieure et externe du sein gauche. Différents traitements furent essayés sans résultat, du reste, et quelques mois plus tard, la peau amincie, tendue, s'ulcéra et cette perte de substance s'accompagna de petites hémorrhagies. L'ulcération gagnant très rapidement en étendue, la malade vint consulter à l'hôpital Saint-Antoine, le Dr Blum qui pratiqua l'excision des parties malades et enleva en même temps les ganglions axillaires envahis.

Treize mois plus tard, de nouveaux noyaux apparurent et s'ulcérèrent, dans le voisinage immédiat de la ligne de suture. Mme P... vint revoir le Dr Blum qui jugea inutile une deuxième intervention, et adressa la malade au Dr Béclère.

Le jour où Mme P... se présente à la consultation de radiothérapie, nous constatons, à la partie externe de la région mammaire, l'existence d'une ulcération ovalaire de près de six centimètres de diamètre, avec des bords indurés et saillants, une surface inégale et anfractueuse qui donne, par suintement, une sécrétion sanieuse très mal odorante.

Les ganglions du creux sus-claviculaire sont envahis et l'état général de la malade est loin d'être satisfaisant.

Néanmoins le traitement radiothérapique est entrepris par le Dr Belot, le 21 février 1905. Dans une première séance, toute la

région ulcérée reçoit une dose massive de 8 unités H. On traite également la masse ganglionnaire du creux sus-claviculaire, mais avec des rayons beaucoup plus pénétrants. On laisse reposer la malade quinze jours, puis le traitement est repris chaque semaine, à jour fixe, à raison de 5 unités H par séance. Au bout d'un mois de traitement, on protège, au moyen d'une lame de plomb, la partie centrale de l'ulcération qui s'était aplanie, et l'on continue à irradier les bords de la cicatrice et le creux sus-claviculaire.

Le traitement est régulièrement suivi par la malade pendant trois mois, sans qu'il se soit jamais manifesté aucun indice de réaction inflammatoire du côté de la peau. L'ulcération s'est comblée peu à peu, ses bords se sont rapprochés et aplanis, et la perte de substance ne mesure plus actuellement qu'un centimètre et demi d'étendue : les douleurs ont complètement disparu, le creux sus-claviculaire a repris sa forme normale, et l'état général de la malade s'est très sensiblement amélioré. C'est dans ces conditions très satisfaisantes, qu'elle cesse le traitement radiothérapique pour aller s'installer à la campagne.

Au cours du traitement suivi dans le service du Dr Béclère, trois biopsies ont été pratiquées à intervalles irréguliers : la première, le lendemain de la première séance ; la deuxième, après la seconde séance ; la troisième, après la sixième séance de radiothérapie.

La première biopsie provient du fond même de l'ulcération.

La zone superficielle de la coupe, dépourvue d'épiderme, est recouverte par un lascis fibrineux, riche en microorganismes, hématies et globules blancs. Le derme irrégulièrement déchiqueté, présente une légère infection en surface, et laisse voir au milieu des polynucléaires, quelques rares fibrilles conjonctives. Celles-ci se disposent en faisceaux d'autant plus épais qu'on s'éloigne davantage de la surface. Toute cette région est du reste envahie par le

cancer. En certains points, ce sont des îlots de cellules néoplasiques serrées, en d'autres, on peut reconnaître des travées, des boyaux pleins, sans lumière centrale, sans membrane basale limitante, et directement en contact avec le chorion dont les éléments se laissent refouler et dissocier.

La disposition de certaines travées épithéliales nous permet de reconnaître un épithélioma typique du sein. Toutes les cellules cancéreuses sont de taille moyenne, avec un gros noyau arrondi, riche en chromatine, fortement chromatophile. Quelques figures de division se rencontrent un peu partout ; la masse néoplasique est donc en voie de prolifération active.

Malgré la dose énorme de 8 unités H, donnée en une seule séance, vingt-quatre heures avant notre examen, aucune cellule cancéreuse ne paraît touchée : il est impossible de reconnaître la moindre altération histologique, même au début.

Par contre, cette même dose de rayons X a provoqué une réaction congestive très nette. Les quelques vaisseaux sanguins rencontrés au hasard de la préparation, restent béants, surchargés d'hématies et de polynucléaires. On retrouve en plusieurs points, de petits foyers hémorrhagiques et des hématies isolées, soit au pourtour des capillaires, soit dans le voisinage des formations cancéreuses, qui du reste, ne se sont pas laissées envahir par l'épanchement sanguin.

La seconde biopsie, pratiquée après la deuxième séance c'est-à-dire trois semaines après le début du traitement, comprend à la fois, une zone épidermisée et une région ulcérée.

Dans la région recouverte d'épiderme, le tissu corné peu épais mais gonflé, s'écaille en fines lamelles qui se soulèvent et desquament. Aucune modification appréciable ne peut être notée sur l'assise des cellules à éléïdine, dont les granulations fines et nombreuses présentent la même disposition que sur l'épiderme

normal. Le corps muqueux de Malpighi comprend encore de dix à quinze assises superposées, par conséquent n'est pas atrophique. Cependant des territoires entiers sont nécrosés. Dans ces régions, les cellules polyédriques ne laissent plus voir qu'un squelette : une très mince pellicule de protoplasma, seul reliquat du corps cellulaire primitif, se trouve refoulée à la périphérie par une énorme vacuole, qui occupe à elle seule, toute l'étendue de la cellule. Le centre de cette vacuole est généralement libre : cependant sur quelques cellules on y distingue des débris du noyau.

Dans les régions moins touchées, le protoplasma faiblement coloré occupe encore la plus grande partie de l'élément cellulaire, et le noyau gonflé reste clair dans sa partie centrale, avec quelques rares granulations plus foncées, débris de l'ancien réseau chromatinien. Quant à l'assise génératrice, elle est remarquable par la diversité de forme et de dimension de ses éléments. Elle comprend des cellules de toutes tailles, depuis la cellule naine, à noyau arrondi, en tache d'encre, adhérente à la basale, jusqu'aux cellules de grande taille, les unes effilées presque filamenteuses, les autres renflées en forme de barillet, avec un gros noyau clair presque central. Quelle que soit leur forme, tout ces éléments sont plus ou moins désorientés, parfois désunis, dissociés sans rapport direct avec la membrane basale.

Au niveau du derme, on peut schématiquement distinguer trois zones superposées qui répondent aux étapes successives de la dégénérescence des cellules cancéreuses.

Dans une première zone superficielle, les fibres conjonctives tenues, disposées en réseau lâche, comprennent quelques formations embryonnaires, telles que cellules fusiformes ou étoilées, entremêlées de rares fibrilles élastiques : çà et là, on rencontre des capillaires embryonnaires avec leur endothélium à noyau étalé, leur cavité élargie et béante, qui contient encore des amas

d'hématies. Dans toute cette région, il n'existe pas de véritables caillots hémorrhagiques ; cependant les quelques hématies libres que l'on retrouve au pourtour des vaisseaux, témoignent d'une réaction congestive incomplètement éteinte. La réaction inflammatoire de densité moyenne, va en s'accentuant à mesure que l'on s'approche de la région ulcérée. Ici, les fentes lymphatiques élargies sont bourrées de polynucléaires, qui se répandent ensuite dans les mailles du tissu conjonctif, ou bien se groupent en foyers autour des formations cancéreuses.

Deux séances d'irradiation réparties sur trois semaines de traitement ont été suffisantes pour amener une régression très notable du cancer dans cette zone superficielle. On ne voit plus de ces vastes îlots cellulaires du début, mais des groupes de quelques éléments, ou des segments de travées cancéreuses, réduites à deux ou trois figures superposées. C'est sur ces débris que nous pouvons le mieux assister à la disparition des limites cellulaires. Il se forme alors des blocs protoplasmiques irréguliers, à contours anfractueux et déchiquetés, parsemés de débris chromatiniens sombres, et de noyaux plus clairs, gonflés et granuleux. Fait intéressant, aucune vacuole ne se rencontre dans ces blocs qui paraissent se désagréger par la périphérie, et s'émietter peu à peu dans l'espace clair péricancéreux. C'est là, du reste, que se tiennent les phagocytes, qu'il est parfois possible de retrouver jusque sur les confins de ces placards protoplasmiques.

Quant aux cellules isolées, elles se présentent sous des aspects très variables. On rencontre tantôt des éléments de grande taille, à protoplasma abondant mais déjà vacuolisé, et chez lesquels le noyau démesurément gonflé, clair et granuleux, participe aussi à la dégénérescence vacuolaire ; tantôt, des éléments de taille moyenne, à petit noyau très chromatophile, analogues à ceux des fragments non irradiés, et qui présentent par conséquent toutes les apparences de cellules cancéreuses normales à l'état de

repos. D'ailleurs ces cellules constituent l'infime minorité, car nous en avons rencontré tout au plus une dizaine sur toute l'étendue de cette zone superficielle.

Dans la partie moyenne des coupes, les travées épithéliales sont plus distinctes; on voit encore les limites cellulaires, bien que le protoplasma ait déjà tendance à prendre une coloration uniforme; les noyaux sont également plus foncés, moins volumineux et n'ont pas encore subi la dégénérescence vacuolaire. Cependant la présence de quelques espaces clairs péricancéreux, que la prolifération du tissu conjonctif n'a pas encore comblés, nous permet de supposer que plusieurs éléments de la travée épithéliale ont déjà disparu, très probablement phagocytés par les cellules migratrices qui se tiennent à l'affût, dans le voisinage des formations cancéreuses.

Dans la zone profonde, la disposition est analogue, cependant, les espaces clairs péricancéreux sont moins abondants, l'infiltration lymphatique plus discrète ; tout laisse donc supposer que le processus de régression n'est encore qu'à l'état d'ébauche. Du reste nous pouvons retrouver nettement le type des cellules cancéreuses non traitées, qui présentent, à peu près toutes, les mêmes dimensions, avec un noyau bien coloré et un réseau chromatinien presque intact.

Telles sont dans leur ensemble, les modifications des cellules cancéreuses que nous avons retrouvées sur cette biopsie ; il est utile d'ajouter cependant, qu'en dehors de la zone superficielle où le processus de dégénérescence est en pleine activité, les zones moyenne et profonde, ne peuvent être que schématiquement séparées, car elles présentent entre elles bien des ressemblances, et n'ont pas toujours de limites nettement dessinées.

La troisième biopsie pratiquée dans la même région que les deux premières, nous permet de constater, après six séances d'irra-

diation, la disparition complète de tous les éléments cancéreux. Ce fait est d'autant plus remarquable que le fragment prélevé présente une épaisseur moyenne de dix à douze millimètres ; les rayons de Röntgen ont donc été capables d'exercer leur action élective sur toutes les cellules cancéreuses sans distinction, même sur les plus profondément situées. Sur les différentes coupes de cette dernière biopsie, la région superficielle dénudée, est encore le siège d'une réaction inflammatoire modérée, avec petits foyers d'infiltration leucocytaire essaimés dans les mailles du tissu conjonctivo-élastique. Les capillaires ne sont guère plus abondants ni plus altérés que sur les coupes de la seconde biopsie, quelques-uns présentent cependant un léger épaississement de leur tunique, sans vacuolisation de leur paroi, ni processus d'endartérite oblitérante. Des néoformations conjonctives, disposées par petits faisceaux diversement entrecroisés et riches en noyaux, apparaissent en plusieurs points des coupes. Nulle part, il n'existe de cavités ni d'espaces clairs péricancéreux. Tous les espaces lacunaires ont été comblés, et si ce n'étaient les formations conjonctives embryonnaires qui donnent à la région l'aspect d'une jeune cicatrice, il serait impossible d'affirmer que nous sommes en présence d'un tissu néoplasique ayant contenu, six semaines auparavant, de nombreuses formations cancéreuses.

En résumé, en dehors du processus hémorrhagique habituel, qui s'observe constamment à la suite des premières séances d'irradiation, nous avons relevé sur ces biopsies deux faits intéressants :

1° Après deux séances d'irradiation (12 unités H), la régression des formations cancéreuses se fait suivant deux modes distincts : la fusion en un bloc protoplasmique sans individualité, et l'isolement cellulaire ; ces deux processus sont eux-mêmes le point de départ d'une réaction phagocytaire secondaire, que suit la réaction proliférante du tissu conjonctif.

2° Après six séances d'irradiation (18 unités H), la disparition de tous les éléments cancéreux est un fait accompli sur une étendue en profondeur de dix à douze millimètres. L'action des rayons de Röntgen, transforme alors la tumeur primitive en un tissu cicatriciel embryonnaire riche en formations vasculaires, absolument dépourvu de tout reliquat cancéreux.

Observation X

Madame F..., âgée de 50 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine, le 26 janvier 1905, avec des récidives multiples cutanées et sous-cutanées, d'un épithélioma du sein droit, opéré déjà deux fois par MM. les Drs Schwartz et Rieffel.

L'histoire clinique de la malade peut être très brièvement résumée : le début de l'affectation remonte au mois de juillet 1903, époque à laquelle, Madame F... s'aperçoit de la présence d'une petite tumeur, de la grosseur d'une cerise, dure au toucher, qui siège dans l'épaisseur du sein droit.

Au mois d'août de la même année, elle consulte le Dr Huchard, qui l'adresse immédiatement au Dr Schwartz. La malade est alors hospitalisée, et quelques jours plus tard, le chirurgien pratique l'amputation du sein droit et le curage du creux axillaire. Les suites sont absolument normales, à part une assez forte hémorrhagie qui se fait dans la plaie, quatre jours après l'intervention chirurgicale.

Deux mois après l'intervention, la malade, de retour chez elle, contracte un érysipèle qui débute par la main droite, envahit successivement le bras, le sein droit et une partie du sein gauche. A ce moment on lui fait, chez elle, deux injections de sérum qui enrayent immédiatement la marche de l'affection, et l'érysipèle rétrocède, sans avoir envahi le bras gauche ni la tête.

Malgré cette affection intercurrente, l'état général reste aussi satisfaisant que possible, lorsqu'en septembre 1904, c'est-à-dire un an après l'intervention, Madame F... remarque que la cicatrice s'indure par places, et que des noyaux se reforment rapidement tout le long de l'ancienne ligne de suture.

Inquiète, la malade vient trouver le Dr Rieffel qui excise les tissus envahis, aussi largement que possible ; une très forte hémorrhagie succède encore à cette seconde intervention ; néanmoins la cicatrisation se fait dans de bonnes conditions et la malade quitte l'hôpital au bout d'un mois et demi avec toutes les apparences de la guérison.

En décembre 1904, quelques noyaux cancéreux reparaissent, et dans l'impossibilité où l'on se trouve désormais d'intervenir une troisième fois par la méthode sanglante, on se contente de lui faire des injections de quinine et de cacodylate de soude ; le traitement reste d'ailleurs sans résultat, car la malade revue, en janvier 1905, par le Dr Schwartz, est adressée au Dr Béclère, avec l'espérance de voir la radiothérapie apporter une amélioration que la chirurgie est incapable de donner.

L'examen clinique de la malade nous permet, au moment de son entrée dans le service, de reconnaître autour de la cicatrice, l'existence d'une induration en nappe qui s'étend à toute la moitié droite du thorax. Cette induration mal limitée, à contours sinueux, irréguliers, est le siège d'un érythème diffus, qui a survécu, nous affirme Madame F..., à la seconde intervention chirurgicale. Dans le voisinage de la cicatrice, il s'est reformé des noyaux de récidive : les uns intra-dermiques légèrement saillants, se rencontrent jusque dans la région axillaire ; les autres plus petits, indurés, forment un semis sous-cutané à peine visible, que seule la palpation peut déceler. Du reste ces noyaux ne sont pas restés cantonnés à la moitié droite du thorax ; ils ont envahi la ligne médiane et la région mammaire gauche, où il est possible

de les retrouver jusqu'au niveau du mamelon. Malgré ces métastases locales, les ganglions du creux sus-claviculaire paraissent indemnes, et l'état général est encore assez bon.

Le traitement radiothérapique, confié au Dr Belot, est commencé le 1er février 1905. On irradie successivement la région mammaire droite, le sein gauche et le creux axillaire correspondant, et l'on donne 5 unités H dans une première séance. Le traitement fut ensuite poursuivi pendant deux mois, à raison de 3 unités H par séance, avec un succès d'ailleurs très remarquable.

C'est au cours de la troisième semaine que nous avons effectué nos deux prélèvements, le même jour : le premier porta sur une région non traitée, soustraite à l'action des rayons X au moyen d'une feuille de plomb; le second, sur un point voisin, qui en trois semaines avait absorbé 12 unités H.

La coupe du noyau non traité porte sur une région recouverte d'épiderme.

L'épithélium ne présente aucune particularité remarquable, si ce n'est l'amincissement du corps de Malpighi réduit à une dizaine d'assises cellulaires en certaines régions. En quelques points, la basale s'est laissée franchir, et l'on peut voir de petits groupes de deux à trois cellules cancéreuses, refouler et dissocier l'assise génératrice, pour venir s'isoler au milieu des cellules à filaments unitifs.

De fines fibrilles conjonctives et quelques fibres élastiques constituent le stroma du derme, et forment un réseau assez lâche qui ménage entre ses mailles de nombreux interstices, remplis de cellules cancéreuses. En quelques points des coupes, on trouve des capillaires normaux, mais vides de sang ; çà et là, des leucocytes se rencontrent au pourtour des fentes lymphatiques, dans la cavité desquelles nous retrouvons quelques cellules cancéreuses intactes au milieu de polynucléaires ; d'une façon générale, la

réaction inflammatoire est peu nette et n'existe même pas dans le voisinage des éléments cancéreux.

Ceux-ci, très nombreux, infiltrent les mailles du derme entre lesquelles ils se disséminent, et affectent la disposition carcinomateuse. Ce sont des groupes d'innombrables cellules, lâchement unies, peu adhérentes entre elles, disposées, tantôt en travées, en files, en cylindres qui s'envoient des anastomoses en tous sens ; tantôt en îlots arrondis, d'une vingtaine de cellules disposées en cercles concentriques qui rappellent assez vaguement la coupe d'un lobule glandulaire. Toutes les cellules, assez régulières et de taille moyenne, renferment un noyau assez bien coloré dans lequel se distinguent facilement un ou deux nucléoles ; ces cellules sont du reste en état de prolifération vivace, si l'on en juge d'après l'activité karyokinétique qu'elles présentent. Elles ont envahi toute la région, refoulant devant elles ou dissociant les travées conjonctives qui n'opposent qu'une faible résistance, et apparaissent jusque sous la membrane basale, qu'elles franchissent en plusieurs points pour s'isoler ensuite au milieu des éléments du corps muqueux de Malpighi.

La seconde biopsie, effectuée au cours de la troisième semaine du traitement (12 unités H), porta sur un petit nodule, recouvert d'épiderme, qui s'était affaissé et presque complètement aplani, sous l'influence des irradiations. Nous y avons relevé les modifications très instructives que voici :

A un faible grossissement, il existe sur le fragment prélevé, deux régions contiguës qui paraissent absolument distinctes : toutes deux d'ailleurs, sont recouvertes d'épiderme, mais tandis que l'une d'elles ne laisse plus voir aucune trace de cellule cancéreuse, l'autre renferme encore quelques formations néoplasiques, avec des modifications de structure que nous allons signaler.

En cette dernière région, l'épithélium n'a subi aucune altération importante. Les cellules polyédriques sont à peu près normales, à l'exception de quelques-unes qui prennent mal les colorants ; l'assise génératrice est également peu atteinte, puisque ses éléments n'ont pas subi de désorientation, mais les figures de division sont rares ; il est utile de faire dès maintenant remarquer, que nous n'avons plus rencontré aucun groupe de cellules cancéreuses inclus dans le corps muqueux de Malpighi, disposition si fréquente sur la tumeur non traitée.

Le derme offre à peu près les mêmes caractères qu'avant l'irradiation. C'est encore la même disposition du tissu conjonctif, mais à mailles plus serrées, avec quelques cellules embryonnaires et quelques faisceaux de fibres élastiques en plus. Par contre, les capillaires sont maintenant nombreux, dilatés et remplis d'hématies, et les fentes lymphatiques, élargies, renferment encore quelques groupes de polynucléaires qui s'essaiment ensuite autour des formations cancéreuses.

Toute l'action des rayons de Röntgen paraît s'être concentrée sur les cellules cancéreuses. Ces dernières, si bien délimitées, sur les coupes de la première série, ont tendance à se rapprocher, à s'unir pour former des amas de quelques éléments, sur lesquels on voit encore bien les limites cellulaires ; à un stade plus avancé, les limites cellulaires disparaissent, les cellules se fusionnent pour former, non plus de grands placards de substance homogène avec dix ou vingt noyaux comme dans l'adénocancer, mais de petites masses protoplasmiques qui ne dépassent jamais deux ou trois éléments, si nous en jugeons d'après le nombre des noyaux qu'elles contiennent. Ces masses homogènes ne présentent que rarement des vacuoles ; leurs limites sont mal dessinées, sinueuses, frangées, et le processus de désagrégation débute, comme toujours, par la périphérie de l'amas, qui s'effrite peu à peu, et tombe dans l'espace clair péricancéreux. Le noyau

participe, lui aussi, à la dégénérescence cellulaire ; il est gonflé, clair, granuleux, réduit à une mince bande de substance excentrique, qui seule, dessine encore le contour du noyau.

On rencontre aussi sur la coupe, quelques cellules isolées. Toutes sont plus volumineuses et plus claires qu'à l'état normal ; les unes sont gonflées, œdématiées et présentent alors le type de dégénérescence vacuolaire habituelle, avec formation d'une vacuole centrale juxtanucléaire, qui s'accroît peu à peu et finit par entourer entièrement le noyau ; sur d'autres cellules la membrane nucléaire n'existe plus : le noyau a subi un phénomène d'éclatement, et ses débris épars ont diffusé dans le protoplasma, sous forme de fines granulations.

Dans la région profonde de la coupe, quelques cellules plus petites et mieux colorées ont été moins touchées, et se rapprochent encore du type de la cellule cancéreuse primitive non traitée.

Toute cette région de la coupe a donc subi l'influence indiscutable des rayons X qui paraît s'être exclusivement concentrée sur les éléments néoplasiques.

Quant au territoire voisin, il présente des modifications encore plus nettes, sans qu'il nous soit possible d'en fournir la raison.

L'épiderme décapé est totalement dépourvu de cellules à éléïdine. Le corps muqueux, est maintenant réduit à l'état de squelette ; on ne retrouve plus aucune cellule normale, mais des mailles polygonales limitant des cavités sans noyaux, qui donnent à cette région l'aspect d'une fine dentelle. Les cellules de l'assise génératrice, complètement désorientées, ont subi la même dégénérescence vacuolaire ou granuleuse.

Les radiations ont donc produit une véritable nécrose de l'épithélium, et cette même action a provoqué dans les régions plus profondes du derme, des modifications d'une tout autre nature.

Le derme présente, en effet, une disposition bien spéciale. Il est presque uniquement formé de faisceaux de fibres élastiques, entre

lesquels on retrouve quelques rares cellules conjonctives embryonnaires.

Toute cette région est richement irriguée, car il est constant de rencontrer, par champ microscopique, de cinq à huit capillaires, bourrés d'hématies et d'éléments lymphatiques ; les vaisseaux plus âgés se font remarquer par l'épaisseur de leur tunique moyenne, mais cependant aucun d'eux n'est le siège d'endartérite oblitérante, ni le point de départ de ces hémorrhagies diffuses, constamment signalées dans nos observations précédentes. Ce qui donne à ce territoire un aspect tout spécial, c'est l'existence de cavités dont le nombre rappelle, en certains points, un tissu alvéolaire.

On peut voir des faisceaux conjonctivo-élastiques s'écarter, par endroits, pour délimiter des fissures lacunaires ovales ou plus généralement allongées dans le sens des faisceaux, véritables alvéoles de dimensions diverses, qui semblent répondre à l'emplacement primitif des éléments néoplasiques disparus.

Ce seraient donc, d'anciens espaces clairs péricancéreux, qui, dans cette région, n'ont pas encore été comblés par le tissu conjonctif embryonnaire. Ce qui nous permet de les considérer comme tels, c'est qu'un examen minutieux des régions profondes du derme, nous permet de retrouver en certains points, et complètement isolés dans ces lacunes, un ou deux blocs protoplasmiques, sans noyaux, arrivés au dernier stade de la dégénérescence. Il est encore un point à signaler : tout autour de ces lacunes, se retrouvent quelques îlots de cellules lymphatiques où voisinent mononucléaires, plasmazellen et polynucléaires, les uns chargés de phagocyter les débris cancéreux, les autres destinés à se transformer en cellules fixes du tissu conjonctif.

L'examen de ces coupes nous a paru des plus instructifs et mé-

rite tout au moins, de retenir notre attention sur trois points principaux :

1° Tout d'abord, une quantité de rayons X égale à 12 unités H, répartie sur trois semaines de traitement, a provoqué deux processus de réaction très différents sur les deux territoires contigus, appartenant à la même biopsie.

Sur le premier, les modifications de l'épithélium sont à peine sensibles, alors que déjà les cellules cancéreuses présentent tous les signes d'une dégénérescence avancée.

Sur le second, l'épithélium nécrosé est réduit à l'état de squelette et dans la région plus profonde du derme, remarquable par l'intense prolifération du tissu conjonctivo-élastique, toute trace de cellule cancéreuse a disparu.

2° La dégénérescence de la cellule cancéreuse, précède la réaction proliférante du tissu conjonctif, comme le prouve la persistance des interstices primitivement occupés par les formations néoplasiques, espaces clairs péricancéreux, que les éléments du stroma n'ont pas encore complètement comblés.

3° Le processus de réaction phagocytaire n'est que temporaire et ne survit pas à la disparition des cellules cancéreuse. Ce fait ressort de l'étude comparative des deux régions si différentes de cette même biopsie.

Sur l'une, la réaction phagocytaire se manifeste, discrète, dans tous les points du territoire où se trouvent les cellules cancéreuses dégénérées.

Sur l'autre, toute réaction lymphatique a disparu des régions superficielles entièrement dépourvues de cellules cancéreuses, alors qu'il est encore possible de rencontrer quelques foyers leucocytaires, autour des débris protoplasmiques, seuls reliquats de cellules cancéreuses disparues.

DISCUSSION

Avant de tirer de nos recherches personnelles, les conclusions qu'elles nous ont inspirées sur les modifications que les rayons de Röntgen apportent dans la structure des tissus cancéreux du sein, nous allons condenser dans une vue d'ensemble les opinions des différents auteurs qui nous ont précédés dans cette voie.

Une première notion nous est acquise : c'est que nous possédons avec les rayons X, une arme capable de tuer, de faire disparaître, tout au moins de léser électivement certaines espèces cellulaires, au milieu même d'autres éléments qui restent inaltérés. C'est là un fait indiscutable, que les travaux des histologistes ont bien mis en lumière, et que nos propres examens nous ont permis de confirmer. « On connaît, dit Regaud, des poisons, qui inoffensifs pour la plupart des cellules du corps, agissent sur une seule ou sur quelques espèces de cellules ; telle est, par exemple, la digitale qui agit électivement sur les cellules (nerveuses ou musculaires ?) qui commandent, règlent ou affectent les contractions cardiaques ; tel est encore le curare qui à dose infinitésimale, agit électivement sur certains éléments périphériques du système nerveux moteur volontaire. » Avec la même précision élective, quoique par un mécanisme tout différent, agissent les rayons X sur d'autres espèces cellulaires parmi lesquelles il faut compter les cellules de l'épiderme normal, les cellules des glandes génitales, testicule ou ovaire, les cellules blanches des organes hématopoïétiques, et enfin les cellules cancéreuses.

I. — L'épiderme cutané dont on connaît pourtant la susceptibilité plus grande que celle des tissus du derme, est lui-même certainement bien moins sensible que la cellule cancéreuse. D'où la possibilité d'altérer, de détruire même complètement les tissus cancéreux sous-jacents, tout en laissant intact l'épithélium de revêtement.

Néanmoins l'examen de pièces provenant, soit de recherches expérimentales (peau de cobaye ou de porc), soit de biopsies faites sur l'homme longtemps soumis à l'action des radiations de Röntgen, nous montre qu'il est possible de déterminer des modifications histologiques sur l'épiderme normal, et que ces modifications portent toujours d'une façon élective et constante sur les mêmes assises cellulaires.

Si nous envisageons les lésions produites sur l'épiderme d'après leur ordre d'apparition chronologique, nous voyons qu'elles débutent presque toujours par l'assise génératrice, pour s'étendre ensuite aux couches plus superficielles, le résultat ultime du processus de dégénérescence aboutissant à l'amincissement total de l'épithélium de revêtement. A ce stade ultime d'atrophie, l'épiderme ne forme plus qu'une couche amincie, réduite à quelques assises cellulaires simplement posées sur le chorion qui s'est complètement aplani par suite de la disparition de ses saillies papillaires.

Quant aux altérations respectives des différentes assises de l'épiderme, elles peuvent se résumer en quelques lignes.

Le tissu corné se gonfle tout d'abord (Lion), puis se dissocie (Scholtz), ses cellules sont moins adhérentes, moins rapprochées qu'à l'état normal (Batten) ; il s'écaille, s'effrite, s'exfolie (Obs. IV, VI), et ne présente plus qu'une couche de tissu aminci (Ménétrier et Clunet) réduit à quelques lamelles sans parakératose (Dalous et Lasserre).

L'assise des cellules à éléïdine s'hypertrophie tout d'abord et

se charge de granulations (Oudin Barthélemy et Darier, Dalous et Lasserre, Obs. III, V, VII, VIII), puis participe finalement à l'atrophie générale de l'épiderme (Scholtz, Ménétrier et Clunet).

Au niveau du corps muqueux de Malpighi, les lésions cellulaires sont plus faciles à suivre. Tout d'abord les limites cellulaires deviennent moins nettes (Scholtz), le protoplasma se tuméfie, se vacuolise (Obs. II, III, V), puis les filaments unitifs s'étirent et disparaissent, si bien que plusieurs cellules se fusionnent en une masse homogène dans laquelle les noyaux ne sont plus que schématiquement indiqués (Scholtz) ; ceux-ci subissent du reste des altérations analogues : le corps nucléaire se gonfle, sa chromatine se divise en amas, se fragmente, et ses débris épars diffusent dans la masse protoplasmique (Scholtz). Ce n'est qu'à cette période ultime de nécrose cellulaire qu'on voit apparaître les phénomènes de réaction inflammatoire (vaso-dilatation, diapédèse, infiltration leucocytaire) ; il est alors possible de retrouver des polynucléaires phagocytes jusqu'au milieu des cellules du corps muqueux de Malpighi (Scholtz).

Il n'est pas toujours possible d'assister aux premières étapes du processus de dégénérescence, et lorsqu'on examine seulement après quelques semaines, un épiderme irradié à doses massives, on ne retrouve plus que quelques assises de cellules polygonales (Pusey, Lion, Perthes, Batten), lâchement unies, avec un protoplasma mal coloré en état de dégénérescence vacuolaire (Lion, Dalous et Lasserre). A une période plus avancée, les cellules malpighiennes peuvent se réduire à une ou deux assises (Batten) ; le protoplasma conserve sa tendance vacuolaire, mais dans ce cas, le noyau devient dense, très chromophile, sans être toutefois pycnotique (Ménétrier et Clunet).

Ces diverses altérations épidermiques sont d'autant plus accusées qu'on s'approche davantage du tissu conjonctif. Aussi les modifications les plus caractéristiques se trouvent-elles réunies au

niveau de l'assise génératrice. C'est là un fait remarquable, déjà signalé par Lion, bien mis en lumière dans le travail de Dalous et Lasserre, que nous avons recherché, retrouvé et signalé dans quelques-uns de nos examens.

Les éléments de l'assise en palissade se trouvent en effet modifiés dans leurs rapports, leur forme et leur structure (Dalous et Lasserre). Dans la majorité des cas, les cellules subissent une désorientation des plus visibles (Obs. III, IV, VII.). Elles perdent contact, soit avec la basale, soit entre elles, et l'on peut voir des vides, que crée la disparition de certaines de ces cellules. Il est possible de rencontrer des figures spéciales, cellules en forme de massues, de colonnes, cellules renflées au centre, ou au contraire effilées, presque filamenteuses (Dalous et Lasserre). Quelques-unes s'atrophient et leur protoplasma réduit à une mince couche compacte, contient encore un noyau petit et picnotique. D'autres, au contraire, sont démesurément gonflées, parsemées de fines vacuoles (Lion), ou perforées par une vacuole unique, énorme, remplie d'une substance homogène entourant un noyau clair à réseau chromatinien délicat (Dalous et Lasserre).

Cet épiderme altéré, atrophique, est directement posé sur le derme. L'engrènement réciproque des papilles et des prolongements épithéliaux parfois si accentué (Obs. VIII), s'efface peu à peu (Scholtz, Batten), et finit par disparaître complètement (Dalous et Lasserre), laissant à sa place, une ligne absolument droite, sans aucune trace de saillies ni de dépressions alternatives qui correspondent à la coupe des papilles du derme et des saillies épidermiques interpapillaires (Ménétrier et Clunet).

Toutes les productions épidermiques subissent le même sort et les formations annexielles (glandes, poils) finissent par s'atrophier et disparaître (Scholtz, Oudin Barthélemy et Darier).

II. — Bien autrement sensibles sont les cellules cancéreuses,

que les rayons de Röntgen sont capables de détruire au travers du tégument cutané et sans lésions appréciables de ce tégument (Béclère).

Pour expliquer le mécanisme de leur disparition, diverses hypothèses ont été successivement émises.

Quelques auteurs ont tout d'abord attribué la régression du cancer irradié, non pas à une action portant primitivement sur les cellules cancéreuses, mais à des modifications du tissu conjonctivo-vasculaire.

C'est ainsi que Bashford constate quelques jours après une seule séance d'irradiation, une prolifération si intense du tissu conjonctif, qu'elle s'étend au delà même des limites du champ d'exposition. Presque en même temps des capillaires embryonnaires apparaissent, et pénètrent entre les alvéoles de la tumeur, qu'ils dissocient,

Exner tire des conclusions analogues de l'examen d'une tumeur cancéreuse du sein. « Ce qui apparaît le plus fortement, dit cet auteur, après une irradiation d'une semaine, c'est la néoformation du tissu conjonctif ; pendant ce temps il n'y a aucun changement remarquable dans les cellules cancéreuses. Cette néoformation conjonctive devient toujours plus marquée dans la suite, et c'est là le caractère le plus saillant de l'irradiation. Dans le tissu conjonctif se trouvent aussi de nombreux capillaires néoformés. Les modifications des cellules cancéreuses ne sont pour la première fois visibles que quatorze jours après l'irradiation. » Et si l'on parcourt son long exposé histologique, on trouve à chaque examen, son attention retenue par la présence d'hémorrhagies et de capillaires néoformés au milieu du stroma conjonctif.

Beck fait encore la même remarque, et attribue aux altérations vasculaires une très grande importance dans la régression des cellules cancéreuses.

Peut-être faut-il rapporter au mode d'action de l'agent théra-

peutique, à la qualité des rayons employés, à leur quantité, à leur durée d'application, à la fréquence réitérée de leur intervention, les particularités signalées par ces trois auteurs : il est, en effet, généralement admis à l'heure actuelle, que les modifications du tissu conjonctif ne se manifestent qu'à titre de phénomène secondaire, les lésions primitives portant sur les cellules cancéreuses, pour lesquelles les rayons X sont un agent de destruction électif et précoce.

Telle est l'opinion à laquelle se rangent actuellement les histologistes, et l'enseignement de nos propres examens nous engage pleinement à nous rallier à leur avis.

En effet, les premières modifications cytologiques susceptibles d'être reconnues au microscope sur les cellules cancéreuses, s'observent dans les huit jours qui suivent une irradiation de 5 unités H, avec des rayons d'un pouvoir de pénétration moyen (Pautrier).

S'agit il d'îlots cancéreux comme c'est le cas habituel ? La dégénérescence cellulaire commence d'abord par les cellules excentriques (Pusey, Mikulicz et Fittig), pour s'étendre peu à peu à toute la masse, progressant toujours de la périphérie vers le centre.

Cette dégénérescence se reconnaît aux caractères suivants : il se produit tout d'abord une tuméfaction trouble du corps cellulaire (Pautrier) ; protoplasma et noyau gonflés se dessinent moins nettement. Ce premier stade est plus ou moins rapidement suivi d'une fragmentation de la chromatine nucléaire, avec dissémination des débris chromatiniens dans le corps protoplasmique. Ces débris peuvent d'ailleurs disparaître rapidement ou persister quelques temps encore sous l'apparence de petits blocs analogues à ceux que forme la mucine (Pusey). Presque en même temps, le protoplasma se nécrose (Scholtz, Ellis, Shand, Exner), et subit la dégénérescence vacuolaire. L'apparition des vacuoles

revêt des aspects multiples : tantôt une vacuole unique s'ébauche dans le voisinage du noyau, sous forme de croissant juxta-nucléaire, qui s'étend peu à peu, envahit toute la cellule, et finit par contenir le noyau tout entier (Dalous et Lasserre, Obs. I, VIII.) ; tantôt le corps protoplasmatique se crible de très fines vacuoles qui dessinent d'abord une couronne excentrique (Beaujard), puis gagnent le centre de la cellule, donnant ainsi au corps cellulaire un aspect mûriforme (Obs. III, VI). Cette dégénérescence vacuolaire est extrêmement fréquente par rapport à la dégénérescence graisseuse qui ne s'observe qu'à titre d'exception (Beaujard).

En dehors de cette dégénérescence cellulaire isolée, il existe un mode de dégénérescence cellulaire en masse, qu'il est facile de reconnaître sur toutes les formations cancéreuses dérivées de l'adénome. Qu'il s'agisse de travées épithéliales, de cylindres, de boyaux cancéreux, nous assistons d'abord à la tuméfaction trouble des éléments dont les limites cellulaires disparaissent. Les cellules se fusionnent en une seule masse, et à la place des travées primitives, on ne retrouve plus que des placards protoplasmatiques sans vacuoles, véritables amas de substance homogène uniformément colorée et parsemée de noyaux (Perthes, Obs. I, III, VII). Peu à peu ces noyaux s'effilent, se transforment en fins bâtonnets (Mikulicz et Fittig), et finissent par disparaître complètement (Shand, Obs. VI), laissant une masse protoplasmique informe (Obs. III), que les cellules migratrices se chargent de phagocyter.

Quant à la régression de ces formations cancéreuses un peu spéciales, connues sous le nom de globes épidermiques, elle se fait encore suivant le mode habituel. Ce sont les cellules de la périphérie qui subissent les premières altérations ; puis la nécrose gagne de proche en proche les assises plus profondes, et au dernier stade de la dégénérescence, il ne subsiste plus que le squelette du globe épidermique réduit au tissu corné (Shand, Pau-

trier, Obs. VIII). Ces dernières lamelles offrent une résistance remarquable à l'action des rayons X ; il est cependant exceptionnel de les voir longtemps persister dans la zone superficielle des tissus méthodiquement irradiés où elles finissent toujours par disparaître complètement (Dalous et Lasserre).

La rapidité plus ou moins grande avec laquelle sont résorbées les cellules cancéreuses, est assez variable et dépend de plusieurs facteurs : la qualité et la quantité des rayons employés, le type histologique de la tumeur cancéreuse, l'épaisseur des tissus à traverser par les rayons X.

Quelle que soit, d'ailleurs, la tumeur cancéreuse traitée, c'est toujours de la superficie vers la profondeur que s'opère la nécrose, les cellules cancéreuses les plus superficielles disparaissant toujours avec une remarquable rapidité. En général, une quantité de rayons X égale à 12 unités H, est suffisante pour ne plus laisser aucune trace de cellule néoplasique sur une étendue en profondeur de 5 à 10 millimètres (Obs. I, III, VII).

A 10 ou 12 millimètres de la surface, nous avons vu disparaître tous les éléments néoplasiques qui avaient absorbé 18 unités H (Obs. IX). Dans la zone comprise entre 15 et 25 millimètres de profondeur, les cellules cancéreuses présentent encore des altérations très nettes, mais pour amener leur disparition complète, les séances d'irradiation doivent être plus nombreuses, et les rayons employés, plus pénétrants. A partir de 30 millimètres et au delà (Perthes, Pautrier), on peut retrouver, au milieu de formes d'involution, des cellules cancéreuses qui paraissent normales, quelle qu'ait été la quantité de rayons X donnés à dose thérapeutique.

Cette question si importante en radiothérapie, de la disparition totale, ou de la persistance de quelques foyers cancéreux, à la suite de séances d'irradiation, n'est pas encore complètement élucidée et nécessite de nouvelles recherches.

Quelques auteurs, s'appuyant sur les résultats de leurs exa-

mens histologiques, affirment d'une façon catégorique qu'il ne reste plus aucune trace d'éléments cancéreux, sur l'emplacement primitif des noyaux néoplasiques (Pusey, Batten, Obs. IX, X).

D'autres sont moins affirmatifs et retrouvent des cellules cancéreuses histologiquement intactes au milieu d'îlots dégénérés, sur des tissus qui présentent toutes les apparences cliniques de la guérison (Kronfeld, Pautrier, Ménétrier et Clunet). Il s'agit presque toujours dans ces cas de cellules néoplasiques de petite taille, pauvres en protoplasma, avec un noyau très fortement chromatophile, mais à l'état de repos (Obs. VI). Ce sont ces cellules naines, en état de vie ralentie, de *léthargie* (Ménétrier et Clunet), qui ont surtout retenu notre attention. Et nous nous demandons encore, lorsque les rayons X ne détruisent pas d'emblée tous les éléments cancéreux, s'ils ne sont pas susceptibles à doses faibles, de modifier l'activité biologique des cellules néoplasiques, et de leur donner des propriétés de résistance spéciales, analogues à celles que possèdent les spores de certaines bactéries.

En effet si l'on cesse les irradiations, ces cellules à l'état de vie latente dans la profondeur des tissus, peuvent reprendre leur activité première, s'essaimer à nouveau dans le tissu cicatriciel et reproduire le type primitif de la tumeur dont elles dérivent (Obs. IV).

Mais il se peut aussi que la tare qui les entache, et reste complètement latente pendant toute la période d'irradiation, ne se manifeste que sur leurs descendants prochains ou éloignés. Nous voyons alors ces cellules naines donner naissance à des formes anormales, à des cellules monstrueuses avec deux ou plusieurs noyaux, avec des noyaux géants et nains (Obs. IV). Ces cellules monstrueuses pourraient peut-être être comparées à celles qui ont été rencontrées sur l'épithélium des glandes séminales mâles en état de réparation (Regaud et Blanc, Blanc).

Dans tous les cas du reste, que les formations cancéreuses dis-

paraissent en partie ou en totalité, leur désagrégation est grandement facilitée par l'intervention de deux facteurs principaux : la réaction phagocytaire et la prolifération du tissu conjonctif.

Quand on suit pas à pas, les différentes étapes du processus de dégénérescence, on voit quel rôle important jouent les phagocytes, dès que les cellules cancéreuses sont altérées.

Nous ne voulons pas parler bien entendu, de cette réaction inflammatoire banale, avec dilatation des capillaires lymphatiques et foyers d'infiltration leucocytaire diffus, qui s'observent couramment dans toutes les régions ulcérées, à la surface desquelles pullulent les microorganismes.

La réaction phagocytaire vraie s'observe, alors même que l'épiderme intact protège le derme sous-jacent contre toutes les infections extérieures. C'est alors autour des formations cancéreuses que nous la retrouvons, dès que les cellules ont été touchées par les rayons X. Les cas ne se comptent plus où l'on voit de véritables barrières d'infiltration cellulaire encercler les lobules épithéliomateux (Dalous et Lasserre), où l'on voit les phagocytes pénétrer et infiltrer la masse tout entière (Obs. VIII), se charger de débris cellulaires, et laisser ensuite le champ libre, permettant ainsi aux néoformations conjonctives de combler tous les vides.

Toutes les formes leucocytaires peuvent d'ailleurs se rencontrer, mais dans la majorité des cas les polynucléaires dominent (Batten, Pautrier, Dalous et Lasserre), et forment alors au voisinage des cellules cancéreuses, des îlots compacts au milieu desquels il est fréquent de retrouver des éosinophiles (Obs. II, III). Lorsque les examens portent sur des fragments de tumeurs longtemps irradiées, le nombre des mononucléaires augmente et devient sensiblement égal à celui des polynucléaires. Nous ne parlons pas des lymphocytes, cellules essentiellement fragiles, qui semblent fuir les rayons de Röntgen, mais des moyens et grands mononucléaires dont la présence a été reconnue par les

différents histologistes. On peut également observer des mastzellen (Shand), et des formes de mononucléaires spéciales aux tissus chroniquement enflammés, les plasmazellen, si facilement reconnaissables à leur noyau excentrique disposé en rayon de roue. Nous nous sommes attachés à les rechercher dans nos différents examens (Obs. II, III, V), et nous les avons souvent rencontrés, soit isolés, soit en amas, infiltrant et désagrégeant les travées cancéreuses (Obs. I).

Quelle que soit du reste la forme des leucocytes, il est probable que la plupart de ces cellules migratrices, en dehors de leurs propriétés phagocytaires, doivent se transformer en cellules fixes, et prendre ainsi une part active à la prolifération du tissu conjonctif (Obs. V).

Cette réaction inflammatoire si prononcée pendant la période de dégénérescence des cellules cancéreuses, n'a du reste qu'une existence temporaire et une durée limitée. Elle ne survit pas à la disparition des éléments cancéreux (Obs. X), et ne laisse plus aucune trace de son existence sur les biopsies prélevées quelques mois après la cessation du traitement radiothérapique (Ménétrier et Clunet).

Un deuxième facteur dont l'intervention est également capitale dans la dislocation des travées cancéreuses, est la prolifération du tissu conjonctif et de ses dérivés.

Quelques auteurs (Bashford, Exner, Beck) ont même pensé qu'il s'agissait là, d'un mode de réaction tout à fait précoce, capable, soit par la végétation du stroma (Exner), soit par les lésions vasculaires d'endartérite ou encore les hémorrhagies interstitielles (Bashford, Murray), de provoquer secondairement la disparition des cellules cancéreuses.

Les néoformations conjonctivo-vasculaires, sont un fait d'observation constante, qui n'est cependant pas aussi précoce que la dégénérescence de la cellule cancéreuse, pour des raisons que nous exposerons plus loin. Elle se manifeste toujours d'une

façon identique, par l'apparition de cellules conjonctives jeunes, à noyau effilé (Exner, Perthes, Mikulicz et Fittig), qui se groupent en faisceaux embryonnaires, et peuvent dans quelques cas donner l'impression d'un tissu cicatriciel (Batten). Il n'est pas rare de voir les fibres élastiques participer à cette prolifération (Ellis), et devenir même si abondantes, qu'elles paraissent constituer à elles seules le squelette du stroma (Obs, X).

Le système vasculaire réagit aussi, mais de façon très diverse sous l'influence des rayons X. C'est ainsi qu'une seule séance d'irradiation de 4 à 5 unités H détermine dans les vingt-quatre heures, la formation de petits foyers hémorrhagiques (Exner, Pautrier, Obs. I, II, VIII, IX.), irrégulièrement disséminés dans le tissu conjonctif, qui se résorbent ensuite aussi rapidement qu'ils se sont formés. Huit à quinze jours après une première séance de radiothérapie, on peut déjà rencontrer des capillaires néoformés (Exner, Shand), encore réduits à leur endothélium. Mais ce n'est qu'à partir de la troisième semaine, qu'il est possible d'assister à des modifications dans la structure des vaisseaux, aboutissant, tantôt à des phénomènes d'endartérite oblitérante (Ellis, Pusey, Shand), tantôt à la dégénérescence en vascuoles des tuniques vasculaires (Gassmann, Lion), ou à l'épaississement de leurs parois (Shand, Beaujard. Obs. V, VIII, X).

Toutefois ces lésions vasculaires sont inconstantes, car des tumeurs cancéreuses longtemps irradiées, n'ont présenté aucune altération vasculaire actuelle (Obs. IV), ou aucun reliquat d'altération vasculaire ancienne (Ménétrier et Clunet).

Nous n'avons que peu de chose à dire des capillaires lymphatiques qui se montrent dilatés autour des formations cancéreuses (Beaujard, Obs. IX), et des rameaux nerveux qui subissent la dégénérescence graisseuse avec fragmentation de la myéline et endartite de leurs petits vaisseaux (Shand).

C'est en terminant ce chapitre que nous exposerons les raisons

qui nous portent à croire que la cellule cancéreuse est bien réellement altérée, d'une façon élective et précoce, au sein même du tissu conjonctif intact.

Quelques histologistes avaient déjà constaté, que sous l'influence des irradiations, certaines formations cancéreuses, en voie de régression, perdent contact avec le stroma et ont tendance à l'isolement. C'est ainsi que des globes épidermiques, sur lesquels les assises périphériques ont déjà disparu, se trouvent dissociés, séparés du tissu conjonctif ou des globes cornés voisins, par des fissures, quelquefois même par de véritables cavités à contours polycycliques, dans lesquelles on retrouve des éléments migrateurs en plus ou moins grand nombre (Dalous et Lasserre).

Nous avons nous-même, relevé la présence de figures semblables, dans un cas identique (Obs. VIII), et nous avons cherché à les retrouver sur d'autres formations néoplasiques, telles que cellules cancéreuses isolées, placards protoplasmiques, travées épithéliales, en voie de disparition.

Dans plusieurs examens, il nous a été facile de retrouver ces fissures lacunaires, ces *espaces clairs péricancéreux* si visibles lorsqu'ils renferment peu de cellules migatrices, et nous avons tenu dans chacune de nos observations, à en signaler l'existence. C'est en effet à notre avis, la meilleure preuve à donner de l'action élective des rayons X sur les cellules cancéreuses, puisque, la disparition hâtive et précoce de ces cellules au milieu du stroma, est capable de laisser à sa suite, des espaces fissuraires de dimensions très variables, la prolifération des éléments conjonctifs ne venant les combler que tardivement.

Du reste ces *espaces clairs péricancéreux* n'ont qu'une existence éphémère, et sur les tumeurs longtemps irradiées, et dans lesquelles les cellules néoplasiques ont totalement disparu, il est impossible d'en retrouver les traces.

Ces considérations tirées de l'analyse des auteurs qui nous ont

précédés, et de l'enseignement de nos observations personnelles sur le Cancer du Sein, apporteront peut-être leur faible contribution à l'étude de l'action si complexe des rayons X sur les tumeurs cancéreuses.

Elles viennent en tout cas, confirmer cette notion généralement admise à l'heure actuelle à savoir que : « les radiations de Röntgen, sont un agent de destruction élective des divers éléments cellulaires » (Béclère) ; ces radiations sont en outre susceptibles de faire disparaître, sans modifier notablement les tissus, toutes les cellules à caractères caducs, fragiles et transitoires, qui sont le siège d'une rénovation moléculaire très rapide : caractères biologiques que nous trouvons réunis dans la cellule cancéreuse.

CONCLUSIONS

I. Les rayons X sont un agent de destruction de certaines espèces cellulaires. Leur action nocive porte sur les cellules qui présentent l'activité reproductrice la plus intense, qu'il s'agisse de tissus sains ou de tissus pathologiques. Toutes ces cellules peuvent disparaître d'une façon élective au milieu même d'autres éléments qui restent inaltérés.

II. Sur une tumeur cancéreuse, les rayons X, absorbés à dose thérapeutique, agissant à la fois sur les cellules néoplasiques et sur les éléments du stroma.

Ils provoquent la régression, puis la disparition des cellules cancéreuses, et favorisent au contraire, la prolifération des éléments du tissu conjonctif. Le premier processus est rapide et précoce ; le second, n'est qu'accessoire, secondaire et tardif, comme en témoigne la présence d'*espaces clairs péricancéreux* sur les tumeurs irradiées.

III. Les lésions cellulaires sont proportionnelles à la quantité de rayons X absorbés, et à la situation des éléments considérés par rapport à la surface irradiée.

Après une période de latence, la dégénérescence débute sur les formations cancéreuses, par les cellules excentriques, puis s'étend peu à peu à toute la masse, en progressant toujours de la périphé-

rie vers le centre : cette dégénérescence est susceptible, dans quelques cas, de donner lieu à des figures d'involution spéciales. (Blocs et placards protoplasmiques).

IV. La régression des cellules cancéreuses est facilitée par deux facteurs principaux : l'infiltration lymphatique et la prolifération du tissu conjonctif.

a) L'infiltration lymphatique est contemporaine des premières lésions cellulaires et s'observe en dehors de toute infection de cause extérieure ; elle est temporaire, de courte durée, et ne survit pas à la destruction totale des cellules cancéreuses.

A la polynucléose du début, succède généralement une infiltration lymphatique plus riche en mononucléaires et en plasmazellen, qui peuvent se transformer secondairement en cellules fixes du tissu conjonctif.

b) La prolifération du tissu conjonctif, à part l'hypergénèse des fibres élastiques, ne présente pas de modalités spéciales.

Toutefois nne première irradiation entraîne toujours une réaction congestive intense, qui se caractérise par la formation de foyers hémorrhagiques et de capillaires embryonnaires. Des séances ultérieures peuvent modifier la structure des parois vasculaires, qui présentent alors des lésions de périartérite ou d'endartérite oblitérante.

V. Les rayons X bien dosés, provoquent la destruction totale de toutes les cellules d'un épithélioma superficiel, sur une profondeur de trente millimètres. Au delà de cette limite, et malgré les apparences d'une guérison clinique parfaite, on retrouve dans l'hypoderme des cellules cancéreuses, à l'état de repos, cellules intactes dans lesquelles le microscope ne révèle aucune modification de structure.

VI. Les rayons X sont donc un agent thérapeutique d'une remarquable efficacité dans les cas d'épithélioma superficiels. Ils peuvent faire disparaître, entièrement, ceux-ci, et d'une façon

esthétique, à la condition toutefois : que le traitement radiothérapique soit poursuivi quelque temps encore après la disparition clinique de la tumeur cancéreuse.

Vu : par le président.

PRENANT

Vu :

Le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur, de l'Académie de Paris.

LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Acchioli. — Corps thyroïde et rayons de Röntgen. *Société de Neurologie*, 2 mai 1907.

Albers-Schönberg. — Un effet jusqu'à présent inconnu des rayons X sur l'organisme animal. *Musch. med. Woch.*, 1903, octobre, p. 1859.

— Traitement des maladies de la peau par les rayons X. *Archives d'électr. med.*, n° 86.

Ancel et Bouin. — Rayons X et glandes génitales. *Presse Médicale*, 1907, n° 29.

Aubertin et Beaujard. — Modifications immédiates du sang leucémique, sous l'influence de la radiothérapie. *Société de Biologie*, 2 juin 1904.

— Action des rayons X sur le sang leucémique. *Presse Médicale*, 1904, n° 67.

— Action comparée des rayons X sur le sang dans les leucémies myélogènes et lymphatiques. *Société de Biologie*, 28 janvier 1905.

— Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Société de Biologie*, 4 février 1905.

— Sur le mécanisme de la leucopénie produite par les rayons X. *Société de Biologie*, 7 mars 1908.

— Action des rayons X sur le sang et la moelle osseuse. *Arch. de Méd. Exp. et d'Ana. Path.*, mai 1908.

Bashford. — Effets du radium et des rayons de Röntgen sur la cellule cancéreuse. Anal., *Tribune Médicale*, 1907, n° 24.

Batten. — Un cas de squirrhe traité par les rayons X. *Archives of the Rontgen's rays*, VIII, 1904, p. 149.

Beaujard. — La radiothérapie dans les leucémies. *Thèse*, Paris, 1905.

Beck. — On a case of sarcoma treated by the Röntgen rays. *New-York Med. Journ.*, 1901.

— *Medical Record*, janvier 1902.

— *New-York Medical Journal*, mai 1902.

Béclère. — Un cas d'épithélioma végétant de la région temporo-maxillaire guéri par la radiothérapie. *Société Médicale des Hôpitaux*. Séance du 3 juin 1904.

— Note sur la radiothérapie appliquée aux néoplasmes du sein. *Société de Chirurgie*, 30 novembre 1904.

— Rapport sur l'influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes. *XX^e Congrès de Chirurgie*, Paris, octobre 1907.

Belot. — Traité de radiothérapie, 1904.

Bergonié et Tribondeau. — Action des rayons X sur le testicule du rat blanc. *C. R. Soc. de Biol.*, 1904 (*1 et 2 notes*), et 1905 (*3 et 4 notes*).

— Spermatogénèse expérimentale après une seule exposition aux rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, février 1905.

— Lésions du testicule, obtenues avec des doses croissantes de rayons X. Comment se produisent-elles? *C. R. Soc. de Biol.*, juin 1905.

Bergonié, Tribondeau et Récamier. — Action des rayons X sur l'ovaire de la lapine. *C. R. Soc. de Biol.*, févr er 1905.

Birch-Hirschfeld. — Action des rayons X sur l'œil. *Graefe's Arch. f. Ophtal.* (T. 59, F. II, nov. 1904).

Blanc. — Action des rayons X sur le testicule. *Thèse*, Lyon, 1906.

Bouchard. — Traité de radiologie médicale. Paris, 1904.

Bouin, Angel et Villemin. — Sur la physiologie du corps jaune de l'ovaire. Recherches faites à l'aide des rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, novembre 1906.

Brocq. — *Société française de Dermatologie*, 5 juin 1902 et juin 1904.

Von Bruns (Tubingen). — Modifications histologiques des tissus soumis à l'action des rayons X. *Therapie der Gegenwart*, 1903.

Chalupecky. — *Centralbl. f. pract. Angenheilk.* August und September, p. 267.

Chanoz. — *Journal des médecins praticiens de Lyon*, 31 juillet 1903.

Clark Andrew. — Effet des rayons X sur un cas de carcinome chronique du sein. *British Med. Journal*, 9 juin 1901.

Dalous et Lassebre. — Sur le processus histologique des Radio-Epithélites (Action des rayons X sur l'épiderme normal et sur

les tissus épithéliomateux). *Annales de Dermat. et de Syphil.*, 1905, p. 305.

Danlos et Gastou. — Cas de cancers guéris par les rayons X. *Soc. Méd. des Hop.*, 17 février 1905.

Danysz. — De l'action du radium sur les différents tissus. *Académie des sciences*, 28 décembre 1903 et 4 janvier 1904.

Darier. — Traitement des épithéliomas de la peau d'après leur classification anatomique. *X^e Congrès International de Dermatologie*, Berlin, 12-17 décembre 1904.

Destot. — Les troubles physiologiques et trophiques dus aux rayons X. *C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 1897. CXXIV, p. 1114-1116.

Dominici et Barcat. — Des modifications histologiques déterminées par le rayonnement du radium. *IX^e Congrès de Médecine*, Paris, novembre 1907.

Ellis. — *American Journal Of the Médical Sciences*, janvier 1903.

Exner. — Sur le mode de régression des métastases cancéreuses sous l'influence des radiations du radium. *Wiener klin. Wochenschrift*, n° 7, 18 février 1904.

Friében. — Hodenveränderungen bei Tieren nach Röntgenbestrahlungen. *Munch. med. Woch.*, 1903, n° 52, p. 2295.

Gassmann. — *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 1899. Bd., II, Heft. 4, p. 197.

— Die Behandlung der Hautkrankheiten mittels Röntgenstrahlen. *Fortschritte der Medicine*, 1902, t. XX, p. 5.

Gassmann et Schenkel. — Ein Beitrag zur Behandlung der Hautkrankheiten mittels Röntgenstrahlen. *Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenst*, 1898-1899.

Gaucher et Lacapère. — Les accidents dus à l'emploi des rayons X. Radio-névrites ascendantes. *X^e Congrès International de Dermatologie*, Berlin, septembre 1904.

Halberstaedter. — De l'action des rayons X sur l'ovaire. *Berl. klin. Woch.*, n° 3, janvier 1905.

Haret. — Traitement radiothérapique des cancers. *Congrès de Grenoble*, août 1904.

— Les rayons X font-ils naître le cancer? *Presse médicale*, 1908, n° 14.

Haret et Desfosses. — Épithélioma cutané traité par les rayons X. *Soc. Méd. des Hop.*, 1904, n° 2.

Heinecke. — Action des rayons X sur les tissus lymphoïdes. *Munch. Med. Woch.*, n° 48 de 1903, n° 18 de 1904.

Jaugeas. — Recherches expérimentales sur le sang des animaux. Analyses. *Presse Médicale*, 1907, n° 69.

Jicinsky. — *New-York Médical Journal*, 16 novembre 1902.

Johnston. — Traitement du cancer du sein. *Société radiologique américaine*, septembre 1905.

Kaposi. — *Wiener klinische Wochenschrift*, 1897, p. 73.

— *Gesellschlaft der Aerzte in Wien*, 1898, t. II.

Kienböck. — Ueber der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut. *Wiener klinisehe Wochenschrift*, 1900, n° 50.

— Beiträge zur Behandlung von Hautkrankheiten und Hypertrichosis mit röntgenlicht. Sonderadbruck aus dem. *Verhandlungen der deutschen dermologischen Gesellschaft*, Breslau, 1901.

— Zur Pathologie der Hautveränderungen durch Röntgenbestrahlung bei Mensch und Tier. *Wiener medicinische Presse*, 1901, n° 19.

— Die Radiotherapie aus dem II Internationalem Congress fur médicinishe elektrologie und Radiologie. Berne, 1-6 sept. 1902. *Dermatologische Zeitschrift*, Band IX, Heft 6.

Krone. — Leucémies et rayons X. *Munch. med. Woch.*, 24 mars 1904.

Kronfeld. — Cancer du sein et radiothérapie. *Munch. med. Woch.*, 1903.

Laignel-Lavastine. — La radiothérapie dans les cancers. *Presse Médicale*, 6 janvier 1904.

De Lapersonne. — Action des rayons X sur l'œil de radiothérapie oculaire. *Presse Médicale*, 1905, n° 6.

Lépine et Boulud. — Action des rayons de Röntgen sur les tissus animaux. *Acad. des Sc.*, séance du 2 janvier 1904.

Lion. — *Congress der deutschen dermatologischen gesellschaft*, 20-30 mai 1901.

Marcille. — Effets du radium et des rayons de Röntgen sur la cellule cancéreuse. *Tribune Médicale*, 1907, n° 24.

Maunoury. — Influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes. *IX° Congrès de Médecine*. Paris, novembre 1907.

Ménétrier, Béclère et Clunet. — Métastases et récidives cutanées d'un épithélioma typique du sein, traitées par la radiothérapie. *Soc. mod. des Hop.* 1906, n° 30.

Ménétrier et Clunét. — Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux. *Arch. de Méd. Expér. et d'Anat path.* T. XX. 1908, p. 159.

Ménétrier et Touraine. — Etude de l'action histologique des rayons de Röntgen dans la leucémie lymphoïde. *Arch. des mal du cœur, des vaiss. et du sang.*, n° 1 et 2, 1908.

Mikulicz et Fittig. — Cancer du sein traité avec succès par la radiothérapie. *Beitrag. z. klin. Chir.* 1903, p. 676.

— *Journal médical de Bruxelles*, 18 juin 1903.

Neisser. — *Medicinishe Section der Schleisischen Gesellschaft für vaterländische Cultur*, 14 décembre 1900.

— Ebstein-Schwalbe's, *Handbuch der praktischen médicin*, Bd. III.

Oudin. — Accidents tardifs dus aux rayons X. *Annales d'Electrobiologie*, mars-avril 1901.

— Accidents causés par les rayons X et radiothérapie. *Annales d'Electrobiologie*, juin 1901.

— Considérations sur la radiothérapie. *Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 9 janvier 1902.

— Considérations sur la radiothérapie. *Annales d'Electrobiologie* t. V, mars-avril 1902.

— Traité de radiologie médicale, août 1903.

Oudin, Barthelemy et Darier. — Accidents cutanés et viscéraux consécutifs à l'emploi des rayons X. *C. R. du XIII^e^ congrès International de Médecine*, Moscou, août 1897, vol. IV.

— *France Médicale*, n° 8, 9, 10, 11, 12, 1898.

Pautrier. — Que peut-on attendre à l'heure actuelle de la radiothérapie dans le traitement du cancer. *Bulletin Médical*, 1905.

— Sur l'histologie des tissus néoplasiques traités par la radiothérapie. *Soc. de Dermat. et de Syp.* 15 mars 1906.

Pautrier, Desfosses et Haret. — Note sur l'étude histologique des lésions produites par les rayons X au niveau des épithéliomas. *Société Anatomique*, 18 novembre 1904.

Perthes. — Uber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. *Langenbeck's Archiv. f. klin. chir.* 1903.

— *Munch. med. Wochenschrift*, 1903, p. 1048.

— *32^e^ Congrès de la société Allemande de chirurgie*, Berlin, juin 1903.

— *33e Congrès de la Société Allemande de Chirurgie*, Berlin, avril 1904.

Pissareff. — L'action des réactions nouvelles (rayons de Röntgen et de Becquerel) sur les êtres vivants. *Thèse.* Paris, 1903.

Pusey (W-A). — Lupus healed with Röntgen rays. Report of a case. *The journal of the American medicinal association*, Chicago, 8 déc. 1900.

— Cases of sarcoma and hodgkins disease treated by exposure to X rays. *Journ. Am. Med. Assoc.* 18 janvier 1902.

— Report of cases treated with Röntgen rays. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 12 avril 1902.

— A subsequent report on a case of carcinoma, discharged as hopeless and reported as a failure. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 30 août 1902.

— The rationale of and the indication for thérapeutic use of Röntgen rays. 27e *Réunion annuelle de la American dermatological Association*, Washington, mai 1903.

Regaud. — Lésions déterminées par les rayons de Röntgen et de Becquerel-Curie dans les glandes germinales et dans les cellules sexuelles, chez les animaux et chez l'homme. *Association Française pour l'avancement des Sciences. 37e session. Congrès de Clermont-Ferrand.*, 1908.

Regaud et Blanc. — Action des rayons de Röntgen sur les divers éléments de l'épithélium séminal. *C. R. Soc. de Biol.* Décembre 1906.

Rodet et Bertin-Sans. — *Gazette des Hôpitaux.*, 7 mai 1898.

Romme. — Le mode d'action des rayons X dans le Cancer. *Presse Médicale*, 1904, n° 9.

— Action des rayons X sur le sang. *Presse Médicale*, 1906 n° 69.

Röntgen. — *3e Mémoire Wiéd. Ann. de Physik.* t. LXIV. p. 21.

Roulier. — Action des rayons X sur les glandes génitales. *Thèse* Paris, 1906.

Rudis. — Effets pathologiques et physiologiques des rayons X. *Société radiologique américaine* 28-30 septembre 1905.

Salomon (Oskar) Ueber Sklerodermierartige Hautveränderungen nach Röntgenbestrahlung. *Arch. f. Dermatologie und Syphilis*, 1902, T. LX. p. 362.

Scholtz. — Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut in

ges unden und Kranken Zustande. *Arch. f. Dermatologie und Syphilis*, 50 bd, janvier, février, mars 1902.

— Les effets physiologiques des rayons du radium et leur application thérapeutique *X^e Congrès International de Dermatologie*, Berlin, septembre, 1904.

— *Congrès et Exposition de Röntgen tenus à Berlin*, 30 avril-4 mai 1905. Recherches sur l'influence des rayons de Röntgen sur les cellules et les tissus.

Schultz et Hoffmann. — Action des rayons X sur le rein. *Deutsche zeitschrift f. Chir.* t. LXXIX, avril-juin, 1905.

Seldin. — Ueber die Wirkung der Röntgen-und-Radiumstrahlen auf innere Organe auf den Gessammtorganismus der Tiere. *Inaug. Diss. Konigsberg*, 1904.

Shand. — *The Lancet*, 15 mai 1908.

Skinner. — X ligt in the treatment of Cancer. *American X Rays Journal* 1902.

— X light in therapeutic. *Med. Record.* 27 décembre 1902.

— *American Congress* 1902. — *Revue Internationale d'électrothérapie et de radiothérapie*, 1902 n° 11 et 12.

Sweet. — *American Med. Journal*, 13 décembre 1902.

Tatarsky. — Recherches expérimentales sur le sang des animaux, *Zeitschrift f. med. Elektrologie und röntgenkunde* 1907, vol. IX. janvier-février n° 1 et 2.

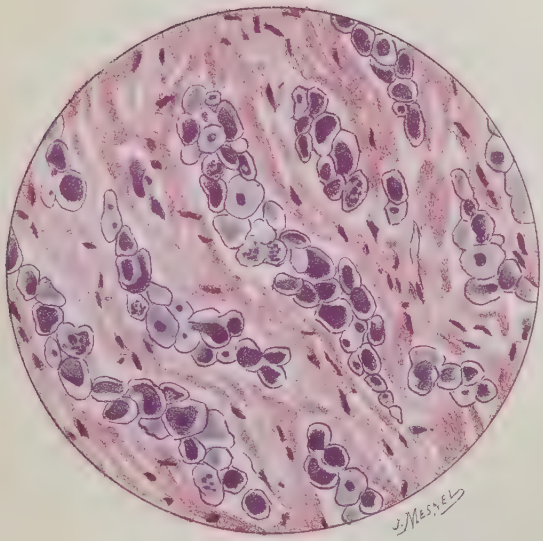
Villemin. — Rayons X et activité génitale, *C. R. de l'Académie des Sciences*, mars 1906.

— Sur la régénération de la glande séminale après destruction par les rayons X, *C. R. Soc. de Biol.*, juin 1906.

Walther. — Modifications produites par la radiothérapie dans deux cas de cancers du sein. *Soc. de Chirurgie*. Séance du 21 février, 1906, t. XXXII, n° 7.

Warthin. — Action des rayons X sur les reins. *Amer. Jour. of the Med. Sc.*, mai 1907.

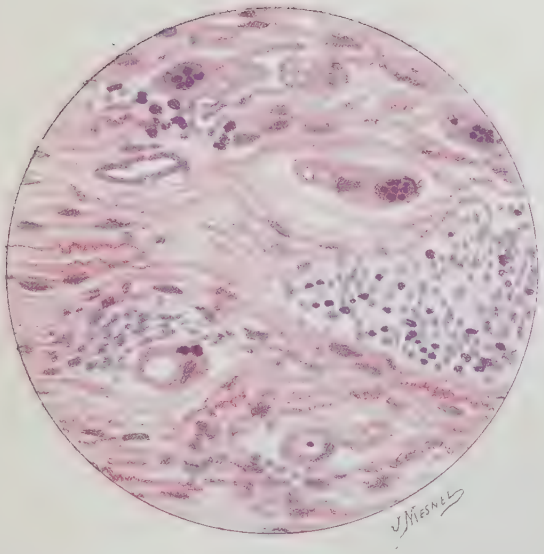
Wyss. — Le cancer cutané consécutif à l'emploi des rayons X. *Beiträge zur klin. Chirur.* 1906, Bd. 49, n° 1-2. p. 185.



Y Roussel, lith. Imp. L. Lafontaine, Paris

Fig. I. *(Leitz, Obj. 7, Oc. 3. Gr. = 450 diamètres).* Observation III.

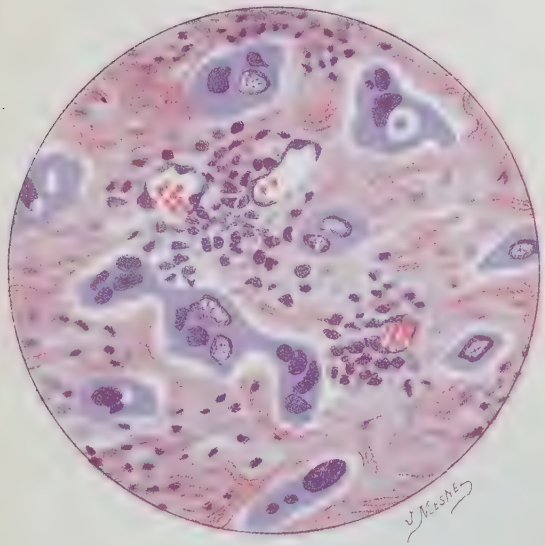
Travées de cellules cancéreuses du Sein avant le traitement radiothérapique.



Y. Roussel, lith. Imp. L. Lafontaine, Paris

Fig. II. *(Leitz, Obj. 7, Oc. 3. Gr. = 450 diamètres).* Observation III.

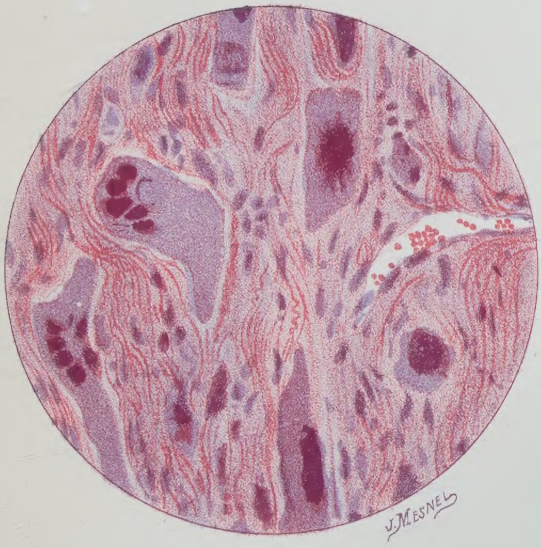
Reliquat des travées de cellules cancéreuses du Sein, après huit semaines de traitement radiothérapique. — 24 unités H — Zone profonde. Toute trace de cellule cancéreuse avait disparu dans la zone superficielle jusqu'à une profondeur de quinze millimètres. — Dans la zone profonde persistent encore quelques cellules cancéreuses alterées, dégénérées, vacuolisées, entourées d'un **espace clair péricancéreux.** Il existe des foyers d'infiltration leucocytaire dans le voisinage des cellules cancéreuses en régression.



Y. Roussel, lith. Imp. L. Lafontaine, Paris

Fig. III. *(Leitz, Obj. 7. Oc. 3. Gr. = 450 diamètres).* Observation VII.

Cancer du Sein traité pendant trois semaines. — 10 unités H. — Zone profonde. Les cellules cancéreuses avaient totalement disparu de la zone superficielle jusqu'à huit millimètres de profondeur environ. Dans la zone profonde, persistent encore des travées épithéliales, en voie de dégénérescence, sous forme de blocs et de placards protoplasmiques indivis, parsemés de noyaux, entourés par **l'espace clair péricancéreux**. Foyers diffus d'infiltration leucocytaire.



V. Roussel, lith. Imp. L. Lafontaine, Paris

Fig. IV *(Leitz, Obj. 7, Oc. 4. Gr. = 600 diamètres).* Observation IV.

Fragment de tissu cancéreux du Sein, prélevé soixante-dix jours après la cessation d'un traitement radiothérapique incomplet, irrégulièrement suivi pendant deux mois. Réapparition de cellules cancéreuses normales et de cellules cancéreuses anormales, monstrueuses, multinuclées, issues des cellules restées à l'état de vie ralentie dans les zones profondes de la tumeur. — Absence d'**espaces clairs péricancéreux.** Aucune réaction inflammatoire nette.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

CHAPITRE I. — ACTIONS DES RAYONS X SUR LES TISSUS CUTANÉS 11

CHAPITRE II. — ACTIONS DES RAYONS X SUR LES ORGANES INTERNES 30

CHAPITRE III. — MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES EPITHÉLIOMAS SOUMIS A L'ACTION DES RAYONS X 48

Cancers expérimentaux. 49
Epithéliomas cutanés 50
Cancers du sein 66
Observations personnelles. 96

DISCUSSION 173

CONCLUSIONS 187

BIBLIOGRAPHIE 190

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie Bussière